

- **Teil I**  
**Pharmakokinetische Grundkenntnisse**

## ■ Historischer Rückblick

Pharmakokinetische Fragestellungen bzw. Probleme beschäftigten bereits seit Beginn dieses Jahrhunderts zahlreiche Wissenschaftler, z.B.:

1910 Bateman (»Bateman-Funktion«)

1927 Widmark (Blutalkoholbestimmungen)

1934 Dominguez (Begriff des Verteilungsvolumens)

1937 Theorell (Kinetik der Verteilung)

1949 Druckrey und Küpfmüller (»Dosis und Wirkung«)

Dost (»Die Clearance«)

1953 Dost (»Blutspiegel«)

1960 Garrett (Analogcomputer)

1961 Dettli (Simulation von Konzentrationsverläufen)

ab ca.

1962 verschiedene Computerprogramme  
(z.B. SAAM, NONLIN, PROPHET, RIP)

1964 Einsatz von Digitalcomputern durch Krüger-Thiemer

ab ca.

1970 Therapeutisches Plasmaspiegel-Monitoring (TDM)

1977 Population-Pharmakokinetik (Sheiner et al., NONMEM-Programm)

ab ca.

1980 PK/PD-Modelling

Mit Hilfe zahlreicher, heute allgemein verfügbarer Programme werden Daten bzw. zeitliche Konzentrationsverläufe an verschiedene Modelle angepasst (»fitting«), um neben einer Beschreibung der pharmakokinetischen Eigenschaften von alten bzw. neuen Arzneimitteln auch eine Individualisierung der Dosierung zu ermöglichen. Damit leistet die Pharmakokinetik seit jeher einen Beitrag zur rationalen Arzneimitteltherapie und Arzneimittelsicherheit.

## 1 ■ Einleitung und Begriffsbestimmung

Beim Umgang mit Medikamenten müssen deren pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften bekannt sein und auch berücksichtigt werden, damit man sie rationell einsetzen kann. Aus dieser allgemeinen Betrachtung wird bereits klar, dass die Pharmakokinetik eine Notwendigkeit darstellt, wenn es gilt, eine medikamentöse Therapie möglichst effektiv und sicher zu gestalten.

Während die Pharmakodynamik charakterisiert, wie das Arzneimittel auf den Organismus (Patient) wirkt, beschreibt die Pharmakokinetik, wie der Organismus (Patient) mit dem Arzneimittel umgeht. Pharmakokinetische Kenntnisse sind für das bessere Verstehen vom zeitlichen Ablauf und der Intensität von therapeutischen oder toxischen Wirkungen und für eine Individualisierung der Dosierung notwendige und unentbehrliche Hilfen. Die zeitabhängigen Konzentrationsveränderungen eines applizierten Arzneimittels und seiner Metaboliten gehorchen bestimmten Gesetzmäßigkeiten und unterliegen verschiedenen (patho-)physiologischen Einflüssen. Die mathematisch beschreibbaren Grundlagen sollen im Folgenden kurz gestreift werden.

### 1.1 ■ Mathematische Grundlagen

Wie bereits einleitend erwähnt, hängen der Beginn, die Dauer und die Intensität von Arzneimittelwirkungen meistens von der Konzentration des Arzneimittels bzw. der aktiven Substanzen im Organismus ab. Dabei treten in der Praxis grundsätzlich zwei unterschiedliche Gesetzmäßigkeiten auf: ist die Konzentration proportional der applizierten Dosis, spricht man von linearer Kinetik (Regelfall), andernfalls von nichtlinearer Kinetik (Ausnahme).

#### 1.1.1 ■ Lineare Pharmakokinetik

Der Begriff drückt aus, dass zwischen einer gegebenen Dosis  $D$  und der gemessenen Blut-/Plasma-/Serumkonzentration  $C$  ein linearer Zusammenhang besteht ( $C \sim D$ ). Die zeitlichen Konzentrationsveränderungen von Arzneimitteln und deren

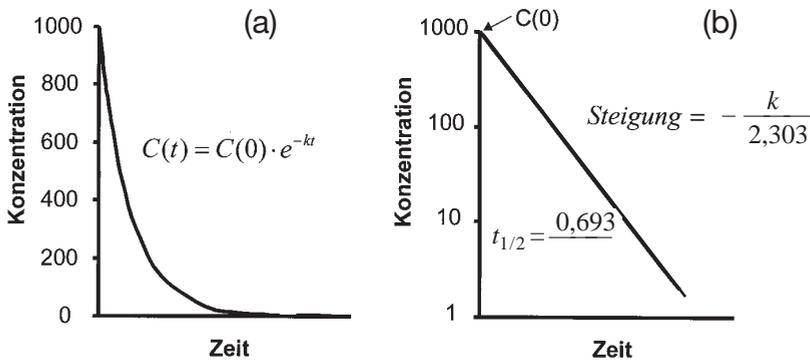
Stoffwechselprodukten (Metaboliten) lassen sich dann mit Hilfe der Gleichungen für Reaktionen erster Ordnung beschreiben. Darunter versteht man Prozesse, bei denen die pro Zeiteinheit  $t$  umgesetzte Stoffmenge  $\frac{dC}{dt}$  proportional der im Blut herrschenden Konzentration  $C$  ist:

$$\frac{dC}{dt} \sim C \text{ bzw. } \frac{dC}{dt} = -k \cdot C \quad (1)$$

mit der Geschwindigkeitskonstanten  $-k$  für eine Konzentrationsabnahme.

Durch Integration und Umformen erhält man die bekannte  $e$ -Funktion:

$$C(t) = C(0) \cdot e^{-kt} = C(0) \cdot 10^{-kt/2,3} \quad (2)$$



**Abb. 1** ■ Schematische Darstellung für Geschwindigkeitsprozesse erster Ordnung. Bei linearer Darstellung (Teil a, links) ergibt die zeitliche Konzentrationsabnahme nach intravenöser Gabe eine exponentielle Kurve. Bei halblogarithmischer Darstellung (lineare Zeitauftragung, logarithmische Konzentrationsauftragung) des gleichen Prozesses (Teil b, rechts) erhält man eine Gerade mit der Steigung  $-\frac{k}{2,303}$  und dem y-Achsenabschnitt  $C(0)$ . Die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) des Konzentrationsabfalles lässt sich dann nach der Formel  $t_{1/2} = \frac{0,693}{k}$  berechnen. (Die konstanten Faktoren 2,303 bzw. 0,693 kommen durch logarithmisches Umformen zustande.)

Die Eliminationskonstante  $k$  kann bei halblogarithmischer Darstellung (Zeitmaßstab linear; Konzentration logarithmisch) aus der Steigung des linearen Konzentrationsabfalles (vgl. Abb. 1a und 1b) berechnet werden und die entsprechende Plasmahalbwertszeit  $t_{1/2}$ :

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k} \quad (3)$$

Die in Abbildung 1 dargestellten Konzentrationsabfälle ergeben sich nach einmaliger intravenöser Applikation, wenn sich das Arzneimittel sofort gleichmäßig im gesamten Körper verteilt und der Organismus schematisch als ein so genanntes

offenes Ein-Kompartiment-System angesehen werden kann (siehe Abb. 3a). Die beiden Größen Halbwertszeit und Eliminationskonstante charakterisieren dann den Eliminationsprozess.

### Rechenbeispiel 1

Ein gesunder männlicher Proband (Körpergewicht 70 kg) erhält eine einmalige Gabe (500 mg als i.v.-Bolus) eines neuen Medikamentes. Es wurden folgende Plasmakonzentrationen gemessen:

Zeit [h]	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	3	4	5	6	7	8
C [mg/l]	40	37	35,5	34	30	26	21	16,5	13	10,5	8	6,5

Tragen Sie diese Originaldaten auf halblogarithmisches Papier auf (Zeitachse  $x$  linear, Konzentrationsachse  $y$  logarithmisch).

- Bestimmen Sie die initiale Konzentration  $C(0)$ .
- Berechnen Sie die Eliminationskonstante  $k_{el}$  und die dazugehörige Halbwertszeit  $t_{1/2}$ .
- Zu welchem Zeitpunkt  $t$  wird die untere wirksame Konzentration von 5 mg/l erreicht?
- Berechnen Sie  $t_{1/2}$ , wenn nur die beiden Konzentrationen nach 8 und 2 Stunden bekannt sind.

Für viele Arzneimittel ist dieses Modell zu einfach, da der Konzentrationsverlauf einen biexponentiellen Abfall zeigt (siehe Abb. 3b), weil dem langsameren Eliminationsprozess (» $\lambda_z$ -Phase« – früher als » $\beta$ -Phase« bezeichnet) eine schnellere Verteilung vor- und überlagert ist (» $\lambda_1$ -Phase« – früher als » $\alpha$ -Phase« bezeichnet). Dann werden die pharmakokinetischen Parameter nach dem so genannten offenen Zwei-Kompartiment-System (siehe Abb. 3b) berechnet, z.B.:

$$t_{1/2(\alpha)} = t_{1/2\lambda_1} = \frac{0,693}{\lambda_1} \quad \text{bzw.} \quad (3a)$$

$$t_{1/2(\beta)} = t_{1/2\lambda_z} = t_{1/2} = \frac{0,693}{\lambda_z} \quad (3b)$$

Die definitionsgemäß mit  $\lambda_1$  und  $\lambda_z$  bezeichneten Dispositionskonstanten (so genannte »hybride« Geschwindigkeitskonstanten) dürfen nicht mit den »reinen« Geschwindigkeitskonstanten (erster Ordnung)  $k$  verwechselt werden.

Bei oraler (intramuskulärer, rektaler) Applikation eines Arzneimittels muss vor Verteilung und Elimination erst eine Resorption (Absorption) stattgefunden haben.

Dabei stellt die Plasmaspiegelkurve die Resultante zweier gegenläufiger und überlagerter Prozesse, der Absorption (Invasion) und Elimination (Evasion) dar. Betrachtet man den Invasionsvorgang getrennt, so ergibt sich für die jeweilige am Absorptionsort vorliegende Arzneimittelmenge  $M$  eine ähnliche Differentialgleichung wie unter (1):

$$\frac{dM}{dt} = -k_a M \quad \text{mit } k_a \text{ als Absorptionskonstanten} \quad (4)$$

Zum Zeitpunkt  $t = 0$  ist die am Absorptionsort vorhandene Masse  $M(0)$  identisch mit der applizierten Dosis  $D$ ; es folgt daher:

$$M = M(0)e^{-k_a t} = D \cdot e^{-k_a t} \quad (5)$$

Die Arzneimittelmasse  $A$ , die zum Zeitpunkt  $t$  in den Körper gelangt ist ergibt sich als Differenz von  $D$  und  $M$ :

$$A = D(1 - e^{-k_a t}) \quad (6)$$

Um von Massen zu Konzentrationen übergehen zu können, benötigt man das scheinbare Verteilungsvolumen  $V$  (siehe S. 34), das man mathematisch als reziproken Proportionalitätsfaktor betrachten kann, der eine gemessene Konzentration  $C$  zur Arzneimittelmasse  $A$  im Körper in Beziehung setzt:

$$C \sim A \quad C = \frac{A}{V}$$

so ergibt sich dann

$$C(t) = \frac{D}{V}(1 - e^{-k_a t}) \quad (7)$$

Da diesem Absorptionsvorgang aber immer gleichzeitig die Elimination überlagert ist, ergibt sich für die aktuelle Arzneimittelmenge  $A$ , die im Körper vorhanden ist, als Resultante beider Prozesse folgende Bilanz:

$$\frac{dA}{dt} = k_a M - k_{el} A \quad (8)$$

$$= k_a D e^{-k_a t} - k_{el} A \quad (9)$$

Die Auflösung dieser Differentialgleichung und Umwandlung in Konzentrationen ergibt die von Bateman entwickelte Gleichung (Bateman-Funktion)

$$C(t) = \frac{D}{V} \left( \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \right) (e^{-k_{el} t} - e^{-k_a t}), \quad (10)$$

die in dieser Form nur für das offene Ein-Kompartiment-Modell gültig ist.

Findet neben der Absorption und Elimination noch gleichzeitig eine reversible Verteilung des Arzneimittels aus dem Blut in ein Gewebe  $A_2$  statt, so ergibt sich

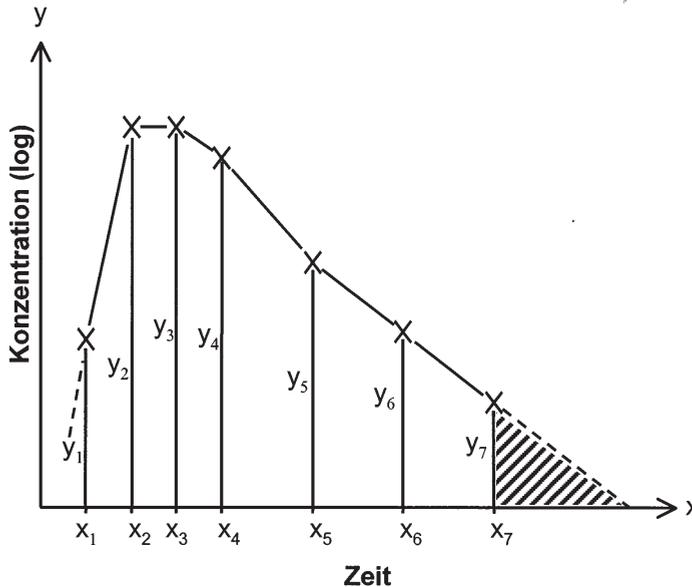
entsprechend Gleichung (8) folgende Differentialgleichung:

$$\frac{dA}{dt} = k_a M - k_{el} A_1 - k_{12} A_1 + k_{12} A_2 \tag{11}$$

Ein neben Absorption und Elimination eventuell zusätzlich stattfindender Verteilungsvorgang kann nur festgestellt werden, wenn die Absorption den schnellsten Geschwindigkeitsprozess darstellt.

Außer dem Blut steht auch der gesammelte Urin für die Arzneimittelmessungen und pharmakokinetischen Berechnungen zur Verfügung. Aus den bis zum Zeitpunkt  $t$  und unendlich ( $\infty$ ) ausgeschiedenen Arzneimittelmengen ( $A_e$ ) kann man ebenfalls die Eliminationskonstante  $k_{el}$  und daraus die Halbwertszeit berechnen (siehe S. 46). Diese beiden wichtigen pharmakokinetischen Parameter sind in einem linearen Dosis- bzw. Konzentrationsbereich konstant, d.h. unabhängig von der applizierten Dosis bzw. der vorliegenden Konzentration.

Neben der Eliminationskonstanten und Halbwertszeit stellt die Fläche unter der Kurve (engl.: **area under the curve, AUC**) eines zeitlichen Konzentrationsverlaufes eine weitere pharmakokinetische Kenngröße und ein Unterscheidungsmerkmal für lineare und nichtlineare Pharmakokinetik dar.



**Abb. 2** ■ Anwendung der Trapezregel: Die Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve wird durch die verschiedenen Messpunkte in Trapeze unterteilt und die Gesamtfläche durch Aufsummaion dieser Teilabschnitte erhalten. Vom letzten Messpunkt wird mit Hilfe der terminalen Eliminationshalbwertszeit auf den Zeitpunkt  $t_\infty$  extrapoliert und das so erhaltene Dreieck (schraffiert) dazu addiert.

Dieses Flächenintegral wird annäherungsweise nach der so genannten Trapezregel (Kurvenunterteilung in trapezförmige Segmente; siehe Abb. 2) bestimmt, wobei vom letzten Konzentrations- $C(n)$  und Messzeitpunkt  $t_n$  auf unendlich extrapoliert und nach der Formel

$$AUC(t_n - \infty) = C(n) / \lambda_z \quad (12)$$

dieses »Dreieck« zu den Trapezen hinzu addiert wird. Als Gesamtfläche ergibt sich dann

$$AUC = \int_0^{\infty} C dt \quad (13)$$

Kennt man aus pharmakokinetischen Berechnungen die Ordinaten-Achsenabschnitte ( $C_1$  und  $C_z$ ) und die Dispositionskonstanten ( $\lambda_1$  und  $\lambda_z$ ) des initialen bzw. terminalen Konzentrationsabfalles, so kann die Fläche daraus berechnet werden:

$$AUC = \frac{C_1}{\lambda_1} + \frac{C_z}{\lambda_z} \quad (14)$$

Bei linearer Kinetik ist in Analogie zur linearen Beziehung Konzentration  $\sim$  Dosis auch die Fläche unter der Kurve proportional der Dosis, d.h. bei Verdoppelung der Dosis wird die zweifache Fläche bzw. Konzentration erzielt.

### Rechenbeispiel 2

Mit dem Datensatz aus Beispiel 1 (siehe S. 13) sollen folgende AUC-Werte berechnet werden:

- a)  $AUC(0 - t_n)$
- b)  $AUC(t_n - \infty)$
- c) die totale AUC

## 1.1.2 ■ Nichtlineare Pharmakokinetik

Diese stellt zwar die Ausnahme dar, man kann aber davon ausgehen, dass ab einer bestimmten Dosis bzw. toxischen Konzentration die lineare Kinetik in eine nichtlineare übergeht und dann die Konzentration und Fläche unter der Kurve überproportional bei Erhöhung der Dosis zunimmt. Dies führt dazu, dass auch die Eliminationskonstante und Halbwertszeit dosis- bzw. konzentrationsabhängig werden. Hauptsächlich nach mehrmaliger Gabe und bei Verabreichung hoher Dosen zeigen manche Arzneimittel dieses Phänomen, das als nichtlineare Pharmakokinetik bezeichnet wird. Die Ursachen für dieses Verhalten können Sättigungsvorgänge sein, die Transportmechanismen (z.B. im Intestinaltrakt, in der Niere) und die Bindung an Plasma- und Gewebeproteine betreffen. Eine Substrat- oder Produkthemmung bei der Elimination führt ebenfalls zu einer nichtlinearen Kinetik. Das Antikonvulsivum Valproinsäure, das Antiarrhythmikum Disopyramid sowie

die Salicylsäure zeigen z.B. bereits bei Konzentrationen im oberen therapeutischen Bereich eine Absättigung der Bindungsstellen an den Plasmaproteinen, sodass es mit steigender Konzentration zu einer Zunahme der freien Arzneimittelfraktion ( $f_u$ ) kommt.

Wahrscheinlich die häufigste Ursache für Nichtlinearität ist die beschränkte Stoffwechsellkapazität der arzneimittelabbauenden Enzyme in der Leber. Die hepatische Eliminationskinetik, die auf enzymatischen Reaktionen beruht, lässt sich durch folgende Michaelis-Menten-Reaktionsgleichung beschreiben:

$$v = \frac{dM}{dt} = \frac{v_{\max} \cdot C}{K_m + C} \quad (15)$$

( $v_{\max}$  = maximale Reaktionsgeschwindigkeit)

Im Normalfall (lineare Kinetik) liegen die Plasmakonzentrationen  $C$  weit unterhalb der Michaelis-Menten-Konstanten  $K_m$  ( $C \ll K_m$ ), sodass sich der Ausdruck vereinfacht zu:

$$v = \frac{v_{\max} \cdot C}{K_m} = k_{el} \cdot C \quad \text{mit} \quad k_{el} = \frac{v_{\max}}{K_m} \quad (16)$$

Dies entspricht der Gleichung für Reaktionen erster Ordnung, die besagt, dass die Eliminationsgeschwindigkeit proportional der Plasmakonzentration ist. Bei Sättigung der arzneimittelabbauenden Enzyme, d.h. wenn  $C \gg K_m$  ist, kann obige Gleichung vereinfacht werden zu:

$$v = \frac{v_{\max} \cdot C}{C} = v_{\max} \quad (17)$$

Dies stellt einen Prozess nullter Ordnung dar, bei dem die Elimination unabhängig von der Plasmakonzentration bereits mit maximaler und konstanter Geschwindigkeit erfolgt.

Das bekannteste Beispiel hierfür stellt die Eliminationsgeschwindigkeit von Ethanol dar, die konstant und unabhängig von der jeweiligen Konzentration ist (Prozess nullter Ordnung), was dadurch bedingt ist, dass das abbauende Enzym unter Substratsättigung arbeitet.

### Rechenbeispiel 3

*Alkohol unterliegt bekanntermaßen einer nichtlinearen Kinetik. Wenn eine Frau (Körpergewicht 60 kg) rasch 2 Gläser Sekt trinkt (0,2 l, Alkoholgehalt 10 Vol.%) und eine sofortige und vollständige Resorption vorausgesetzt wird, welcher maximale Blutspiegel könnte theoretisch erwartet werden und zu welchem Zeitpunkt werden 0,3 Promille unterschritten (scheinbares Verteilungsvolumen 0,4 l/kg und EtOH-Abbau ca. 0,1 Promille/h bei Frauen).*

Beim Phenytoin sieht man bei Erhöhung der Dosis überproportional große Anstiege der Steady-state-Konzentration (z.B. können bei Verdoppelung der Dosis die Konzentrationen um das 3- bis 5-fache ansteigen). Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei höheren, aber noch therapeutischen Dosen eine Substratsättigung der abbauenden Enzyme erreicht wird. Eine ähnliche Situation liegt bei der Salicylsäure vor, wo bei einer Erhöhung der Erhaltungsdosis um 50 Prozent ein etwa 3-facher Anstieg der Plasmakonzentration beobachtet werden kann. Hier ist neben einer Enzymsättigung auch das begrenzte Angebot des Kopplungspartners Glukuronsäure, der bei der Biotransformation benötigt wird, für die höheren Konzentrationen aufgrund der verlangsamten Elimination verantwortlich. Für beide Pharmaka kommt es daher mit steigender Dosis bzw. Konzentration zu einer Abnahme der Eliminationsgeschwindigkeit, z.B. steigt für das Salicylat die Halbwertszeit von 2 bis 3 Stunden bei Dosen unter 3 g auf 15 bis 30 Stunden bei Dosen über 3 g an.

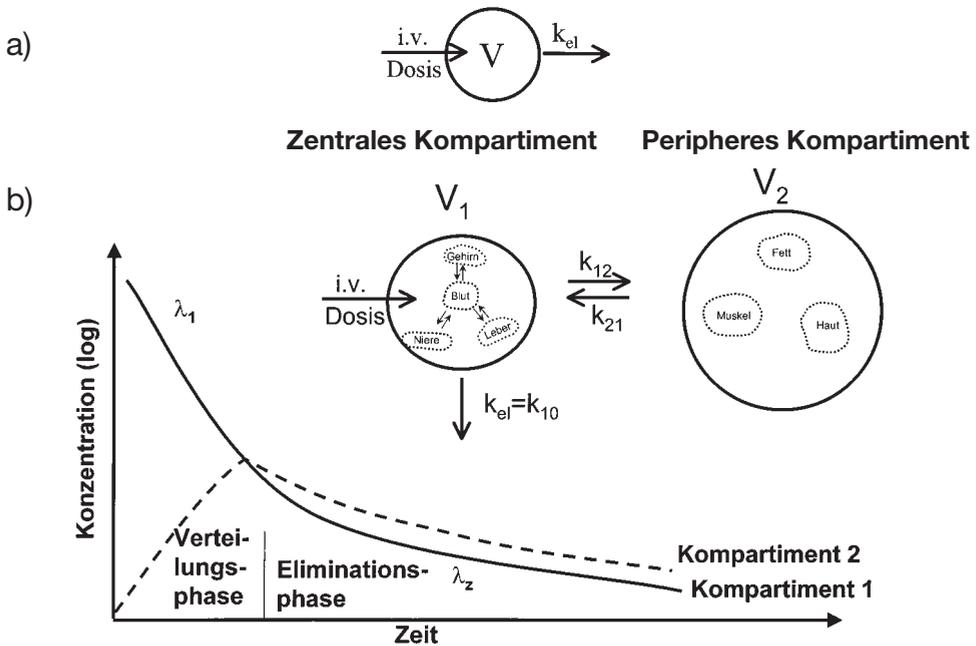
Umgekehrt kann es unter Therapie mit Phenobarbital oder Carbamazepin durch Eigeninduktion zu einer beschleunigten Elimination kommen (siehe S. 55).

## 1.2 ■ Pharmakokinetische Modelle

Um Daten zusammenzufassen, sie besser verstehen und vergleichen zu können sowie um für Versuchsplanungen, Dosierungen und Konzentrationen gewisse Voraussagen zu ermöglichen, bedient man sich verschiedener Modellvorstellungen. Der komplizierte Aufbau und die vielfältigen Funktionen des Organismus werden vereinfacht bzw. abstrahiert. Dabei stellt man sich den Körper als aus verschiedenen hypothetischen Verteilungsräumen bestehend vor, die physiologisch betrachtet, verschiedene Körperflüssigkeits- bzw. Geweberäume darstellen. Diese Räume, in die ein Arzneimittel nach erfolgter Absorption gelangt, in denen es sich verteilt und aus denen es wieder eliminiert wird, nennt man Kompartimente. Da das zugeführte Arzneimittel wieder ausgeschieden wird, entweder unverändert oder in Form von Metaboliten, spricht man von einem offenen System.

Die Stofftransporte in, aus und zwischen den verschiedenen Kompartimenten werden durch Geschwindigkeitskonstanten (Reaktionen erster Ordnung) beschrieben. Diese Kompartiment-Analyse wurde bereits 1937 von Theorell angewendet. Im einfachsten Fall betrachtet man den gesamten Körper als ein Kompartiment. Dann werden die pharmakokinetischen Daten nach dem so genannten offenen Ein-Kompartiment-Modell ermittelt. Nach intravenöser Applikation vermischt sich das Arzneimittel mit dem Blut an der Injektionsstelle und bildet einen so genannten Bolus, der durch das fließende Blut immer weiter verdünnt wird. Dabei verteilt sich das Arzneimittel sofort gleichmäßig im gesamten Körper. Die in diesem Kompartiment vorliegende Konzentration  $C$  (messbare Blut- bzw. Plasmakonzentration) hängt von der Dosis und der Größe des Verteilungsraumes

ab und die Geschwindigkeit des Konzentrationsabfalles von der Eliminationskonstanten (siehe Abb. 1). Die Pharmakokinetik der meisten Arzneimittel lässt sich besser durch das so genannte offene Zwei-Kompartiment-Modell beschreiben, dessen Schema und physiologischer Hintergrund in Abbildung 3b aufgezeichnet sind. Nach erfolgter intravenöser Applikation vermischt sich das Arzneimittel sehr rasch mit dem gesamten Blut (innerhalb 30 bis 60 Sekunden) und penetriert am schnellsten in die Gewebe, deren Durchblutung (Perfusion) am stärksten ist. Dabei spielen auch die Permeabilität der Gewebemembranen, die Gewebemasse und die Löslichkeitsverhältnisse eine bedeutende Rolle. Die Verteilung des Arzneimittels in die verschiedenen Gewebe stellt einen komplexen Vorgang dar, den man vereinfacht, indem man zwei Verteilungsräume postuliert. Das so genannte zentrale Kompar-



**Abb. 3** ■ Schematische Darstellung verschiedener pharmakokinetischer Modelle mit den entsprechenden Verteilungsvolumina und Geschwindigkeitskonstanten.

- a) Das offene Ein-Kompartiment-Modell, bei dem der Körper als ein Verteilungsraum ( $V$ ) angesehen wird.
- b) Das offene Zwei-Kompartiment-Modell unterscheidet aufgrund von Perfusionsunterschieden einen zentralen ( $V_1 = V_c$ ) und einen peripheren ( $V_2$ ) Verteilungsraum.

Die Geschwindigkeitskonstanten  $k_{12}$  und  $k_{21}$  beschreiben den Arzneimitteltransfer zwischen den beiden Kompartimenten, und die Eliminationskonstante  $k_{el}$  bzw.  $k_{10}$  charakterisiert den Eliminationsvorgang aus dem zentralen Kompartiment;  $\lambda_1$  und  $\lambda_z$  stellen die Dispositionskonstanten des entsprechenden schnellen (Verteilungsphase) bzw. langsamen (Eliminationsphase) Konzentrationsabfalles dar.

timent (mit dem Volumen  $V_1$ ) repräsentiert neben dem Blut die aufgrund der starken Perfusion schnell mit dem Blut ins Gleichgewicht tretenden Organe (z.B. Gehirn, Herz, Leber, Niere). Zum peripheren oder Gewebskompartiment (mit dem Volumen  $V_2$ ) werden alle weniger gut durchbluteten Gewebe wie z.B. Fett, Haut, Muskel zusammengefasst. Die Elimination geschieht ausschließlich aus dem zentralen Kompartiment.

Die logische Fortsetzung des auf Perfusionsunterschieden basierenden offenen Zwei-Kompartiment-Systems stellt das so genannte offene Drei-Kompartiment-Modell dar. Die physiologische Grundlage bildet die Unterteilung des Körpers in die Verteilungsräume  $V_1$  (vaskulärreiche Organe: Blut, Niere, Herz, Leber, Gehirn),  $V_2$  (Muskelgruppe) und  $V_3$  (Fett- und vaskulärarme Gruppe). Der Rechenaufwand bei Anwendung dieses Modells wird jedoch sehr groß, sodass man sich meistens mit dem einfacheren Zwei-Kompartiment-System begnügen kann. Nach welchem Modell die pharmakokinetischen Parameter berechnet werden, hängt von der Form der gemessenen Plasmakonzentrations-Zeitkurven ab. Zeigen diese auf halblogarithmisches Papier gezeichneten Kurven nach intravenöser Applikation über einen genügend langen Messzeitraum eine einfache Gerade, so ist das Ein-Kompartiment-Modell gültig. Sind jedoch zwei lineare Abschnitte mit verschiedener Steigung sichtbar, muss das Zwei-Kompartiment-Modell angewendet werden. Für die praktische Auswertung ist wichtig, dass mindestens vier Messpunkte pro linearem Kurventeile vorhanden sind und dass man ausreichend lange messen kann, um sicher zu sein, dass man die besonders wichtige terminale Eliminationsphase erfasst hat.

#### Rechenbeispiel 4

*Ein Patient (65 kg Körpergewicht) erhält eine einmalige i.v.-Injektion von 20 mg*

Zeit [h]	0,17	0,33	0,5	1	2	3	4	5	8	10	12
C [ $\mu\text{g/l}$ ]	545	458	245	183	135	111	84	70	49	35	29

*Famotidin. Es werden folgende Plasmakonzentrationen gemessen:*

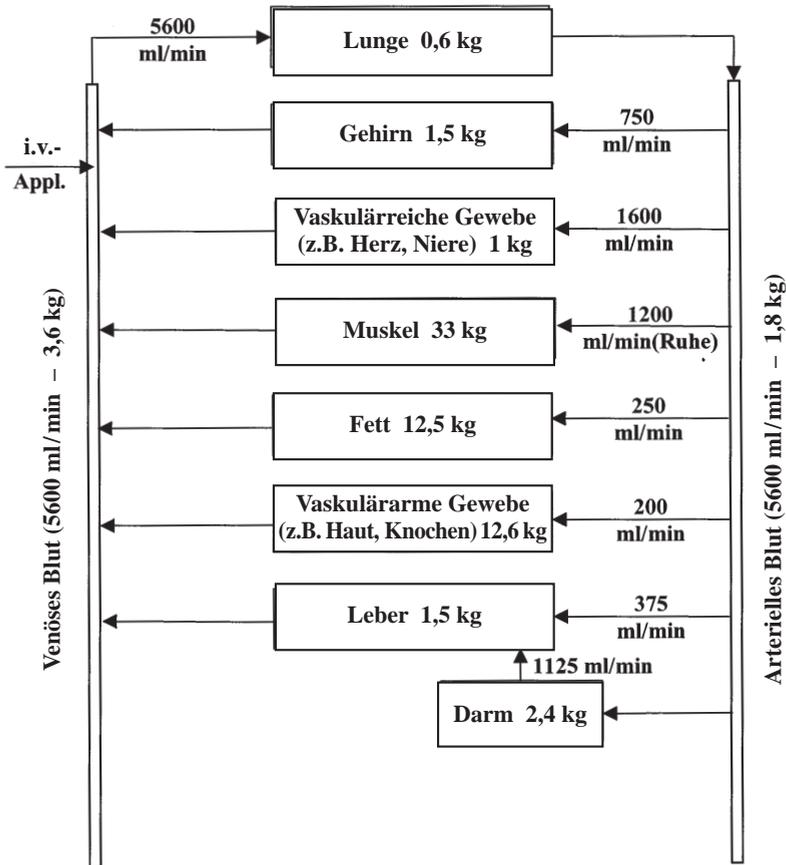
*Tragen Sie diese Daten auf halblogarithmisches Papier auf und berechnen Sie nach dem offenen Zwei-Kompartiment-Modell folgende pharmakokinetischen Parameter:*

- Die Achsenabschnitte  $C_1$  und  $C_z$ , die hybriden Konstanten  $\lambda_1$  und  $\lambda_z$  sowie die beiden entsprechenden Halbwertszeiten.*
- Die Geschwindigkeitskonstanten  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{el}$  ( $k_{10}$ ).*
- Die AUC.*

Bei häufigen Blutentnahmen kurz nach einer i.v.-Dosis könnte man die unter-

schiedliche Verteilung in die verschiedenen Gewebe anhand der mit unterschiedlicher Steilheit abfallenden Konzentrationen sehen. Dies würde bedeuten, dass ein Multi-Kompartiment-Modell angewendet werden müsste. Die dabei gewonnene Erhöhung der Rechengenauigkeit beträgt jedoch nur wenige Prozenzte und steht in keiner Relation zum notwendigen Mess- und Rechenaufwand. Außerdem würde die Versuchsperson durch die vielen Blutentnahmen unnötig belastet.

Die physiologische Betrachtung der verschiedenen Verteilungsvorgänge basiert auf der unterschiedlichen Durchblutung der verschiedenen Körperregionen. In Abbildung 4 sind die wichtigsten Organe bzw. Gewebe mit ihren Massenanteilen (am Gesamtkörpergewicht) und den Durchblutungsanteilen (am Herzminutenvolumen von 5,6 l/min) schematisch dargestellt. Entsprechend diesem Perfusionsmodell können unter Kenntnis von Gewebe/Organgröße und Blutfluss Arzneimittelkon-



**Abb. 4** ■ Das physiologische Perfusionsmodell beschreibt anhand der unterschiedlichen Durchblutungen und Massen der verschiedenen Gewebe bzw. Organe das Verteilungs- und Eliminationsverhalten eines intravenös applizierten Arzneimittels.

zentrationen in verschiedenen Geweben vorausgesagt werden, vorausgesetzt man kennt die experimentell bestimmbaren Gewebe/Blut-Konzentrationsquotienten. Die physiologischen Modelle können gleichermaßen für verschiedene Species angewendet werden und im Gegensatz zu den Kompartiment-Modellen erlauben

sie dann auch eine vorsichtige Extrapolation von Tier- zu Human-Daten.

## 2 ■ Absorption (Resorption)

Mit Ausnahme der intravasalen Applikation (z.B. intravenös, Infusion) gelangt ein Arzneimittel nicht direkt in den Blutkreislauf, sondern es muss von seinem Applikationsort absorbiert werden. Dieser Aufnahme von außen in das Blut stehen verschiedene Zellmembranen und »Rücktransportsysteme« (siehe S. 39) als Hindernis im Weg. Die unterschiedlich strukturierten Absorptionsorte mit der größten Bedeutung sind die Haut, das Muskelgewebe (bei intramuskulärer Applikation), der Respirationstrakt (bei Inhalationen), die Mundschleimhaut (bei sublingualer Applikation) und der Magen-Darm-Kanal. Dabei spielt die Haut mit einer Absorptionsfläche von etwa 1,7 m<sup>2</sup> die geringste Rolle. In Zukunft dürften jedoch transdermale Arzneimittelsysteme (z.B. Hautpflaster für Scopolamin, Hormone, Nitropräparate, Analgetika) eine zunehmende Bedeutung gewinnen, mit deren Hilfe infusionsähnlich relativ gleichmäßig Plasmakonzentrationen erreicht werden. Eine größere Bedeutung, besonders bei der Applikation von Narkosemitteln und Medikamenten in Aerosolform, hat der Respirationstrakt mit einer Oberfläche von 70 m<sup>2</sup>. Mit Abstand die größte Bedeutung erreicht der Magen-Darm-Kanal, nicht nur weil er mit etwa 120 m<sup>2</sup> die größte Fläche für die Absorption bereitstellt, sondern weil die meisten Arzneimittel (80 Prozent) auf dem oralen bzw. in geringerem Maße auch auf dem rektalen Wege zugeführt werden.

Trotz morphologischer Unterschiede in den Zellstrukturen sind die Grenzflächen zwischen innerem und äußerem Milieu prinzipiell alle ähnlich aufgebaut. Sie bestehen aus einer Protein-Lipid-Doppelmembran mit vereinzelt kleinen Poren. Im Folgenden soll hauptsächlich auf die Absorption nach oraler Applikation etwas näher eingegangen werden.

### 2.1 ■ Absorptionsmechanismen und physikalisch-chemische Determinanten

Ehe ein Arzneimittel absorbiert werden kann, muss die Tablette bzw. Kapsel in kleinere Partikel zerfallen (Desintegration) und sich in der gastrointestinalen Flüssigkeit auflösen (Lösungsvorgang). Die Löslichkeit und damit Absorption hängt z.B. davon ab, ob das Medikament als Salz oder freie Säure verwendet wird

(Beispiele: Phenytoin, Tolbutamid, Penicilline). Alle weiteren Vorgänge spielen sich in Lösung ab. Die Löslichkeit des Arzneimittels hängt wiederum von den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffes (pK-Wert, Polarität) im Hinblick auf die pH-Verhältnisse am Absorptionsort ab. Dabei kommt wegen der Eigenschaften der Plasmamembranen der Fettlöslichkeit eine größere Bedeutung zu als der Wasserlöslichkeit. Die Polarität und damit auch Fettlöslichkeit einer Substanz hängt von ihrem Dissoziationsgrad ab. Die meisten Arzneimittel liegen aufgrund ihrer chemischen Struktur in Lösung als Säuren oder Basen vor. Der ionisierte (geladene) Anteil und der nicht ionisierte (ungeladene) Anteil weisen eine unterschiedliche Polarität bzw. Fettlöslichkeit auf, wobei der nicht ionisierte Teil besser die Lipidmembran durchdringen kann und somit vorwiegend die Absorption bestimmt. Da dieser Dissoziationsgrad nicht nur vom pK-Wert der Substanz (Stoffkonstante, die über Säure- bzw. Basencharakter Auskunft gibt), sondern auch vom pH-Wert am jeweiligen Absorptionsort abhängt, ist er variabel. Verallgemeinernd kann gesagt werden, dass schwache Säuren überwiegend im sauren Magenmilieu absorbiert werden, da dann der Hauptteil nicht ionisiert vorliegt, während für Basen dasselbe im schwach alkalischen Darm gilt. In der Praxis ist jedoch zu bedenken, dass die Absorptionsfläche und die Verweildauer im Darm viel größer als im Magen sind, wodurch es auch zu einer Absorption von schwachen Säuren aus dem Darm kommen kann.

Die treibende Kraft für den Stofftransport durch die Membranen sind überwiegend Konzentrationsunterschiede, und es gelten die einfachen Regeln der Diffusion sowohl für die Penetration lipophiler (fettlöslicher) Substanzen durch die Lipidschicht als auch für die Passage hydrophiler (polarer, wasserlöslicher) Stoffe durch die wassergefüllten Poren. Die in den Kapillaren befindlichen Poren besitzen einen Durchmesser von etwa 30 Å und lassen Moleküle bis zu einer maximalen Molekularmasse von 60 000 Dalton penetrieren. Je steiler das Konzentrationsgefälle zwischen den beiden durch die Plasmamembran getrennten Seiten ist, desto schneller erfolgt die Penetration. Manchmal spielen auch durch Carrier (mobiler Membranbestandteil) vermittelte aktive Prozesse eine Rolle. Für alle diese Vorgänge ist auch die Molekülgröße von Bedeutung. Durch galenische Hilfsstoffe und spezielle Membranen (z.B. magensaftresistente Kapseln, pH-abhängige Freisetzungssysteme, polymere Matrix, Mikroverkapselungen) kann der Absorptionsprozess zeitlich verändert bzw. determiniert werden.

## 2.2 ■ Physiologische Faktoren

Neben den Faktoren, die in der Natur der Substanz und ihrer galenischen Zubereitung liegen, kann auch durch Enzyme in der Darmschleimhaut (siehe S. 71) bzw. Darmbakterienenzyme die Absorption durch Abbau der Substanzen verringert werden. Durch unspezifische Esterasen und andere Enzyme in der Darmmukosa

werden z.B. die Penicillinester Pivampicillin, Talampicillin und Carindacillin hydrolysiert; Levodopa wird teilweise durch Darmbakterien metabolisiert.

Der Blutperfusion des Absorptionsortes kommt ebenfalls große Bedeutung zu. Bei der Absorption von Narkosegasen durch die Lunge entscheidet der pulmonale Blutfluss, wie schnell und vollständig die Aufnahme stattfindet. Die gleichen Prinzipien gelten auch für andere Absorptionsorte, wie z.B. die Perfusion der Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals, die durch Nahrungsaufnahme erhöht wird. Bei Herzinsuffizienz, wo durch das verminderte Herzzeitvolumen diese Perfusion herabgesetzt ist, kann es dadurch zu einer verringerten Absorption kommen, wie es für Chinidin, Procainamid und Hydrochlorothiazid gezeigt wurde.

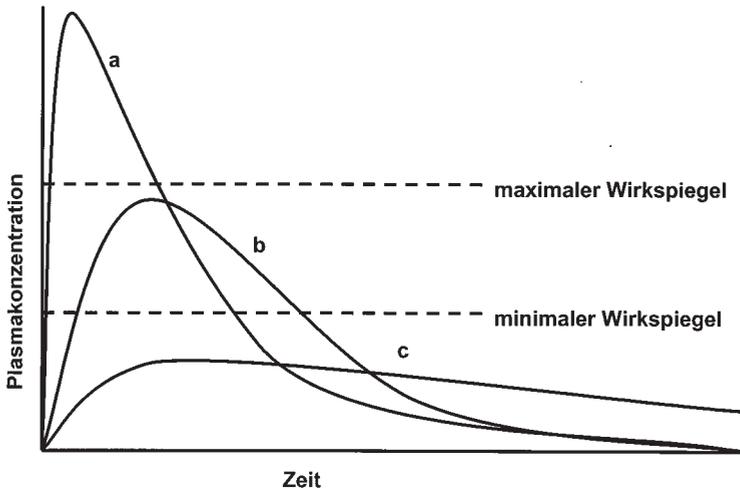
Vonseiten des Patienten wurde die Bedeutung der pH-Verhältnisse von Magen und Darm bereits erwähnt. Ein weiterer Faktor ist die Häufigkeit der Magenentleerung, die durch Mahlzeiten verringert wird und auch durch Medikamente (z.B. Atropin, Metoclopramid, trizyklische Antidepressiva) beeinflussbar ist. Ebenso wichtig ist die intestinale Motilität, welche die Verweil- und damit Kontaktzeit mit der Absorptionsfläche bestimmt. Je unvollständiger die Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt ist, um so größer wird der Einfluss dieser Faktoren sein. Bei beschleunigter gastrointestinaler Transitzeit (z.B. bei Durchfall; Laxantien-Einnahme) muss mit einer verringerten Absorption gerechnet werden.

Bei intramuskulärer und subkutaner Applikation ist neben der Durchblutung die Vaskularisierung der entsprechenden Gewebe eine entscheidende Größe. Durch äußere Wärmeanwendung, Massage und bestimmte Pharmaka (z.B. Salicylate) wird die Durchblutung angeregt, was die Absorption beschleunigen kann. Umgekehrt wird durch Drosselung der Durchblutung, z.B. durch den Vasokonstriktor Adrenalin, die Absorption von Lokalanästhetika erschwert.

### 2.3 ■ Pharmakokinetische Berechnungen

Nachdem eine Tablette im Magen-Darm-Kanal in kleine Partikel zerfallen und der Wirkstoff in Lösung gegangen ist, kann er auch absorbiert werden und ins Blut übergehen. Die daraus resultierende Absorptionskurve ist eine Zusammenschau nacheinander ablaufender Teilprozesse, deren langsamster den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Entsprechend dem gewünschten therapeutischen Effekt, schneller Wirkungseintritt bzw. lang anhaltende Depotwirkung, kann die galenische Zubereitung so verändert werden, dass die Blutkonzentrationen des Wirkstoffes verschiedene Verläufe zeigen (Abb. 5).

Während der Absorptionsphase (aufsteigende Kurventeile) ist die Absorptionsgeschwindigkeit schneller als die Eliminationsgeschwindigkeit; nach Erreichen der maximalen Konzentration ist es gerade umgekehrt. Allgemein kann gesagt werden,



**Abb. 5** ■ Schematische Darstellung von Konzentrationsverläufen nach oraler Applikation verschieden schnell absorbierter Pharmaka. Bei Kurve a wurde ein sehr schnell absorbierbares Präparat verwendet (z.B. als Lösung), die Kurve b stellt den Verlauf bei einer normalen Tablette dar, und bei Kurve c wurde ein langsam absorbierbares Depotpräparat verwendet. Nimmt man an, dass für einen therapeutischen Effekt die Konzentration möglichst zwischen dem minimalen und maximalen Wirkspiegel liegen soll, so ergibt dies nur für den Fall b eine befriedigende Einstellung. Im Fall a werden zu Beginn toxische Konzentrationen erreicht und im Falle c wird zu keinem Zeitpunkt eine wirksame Konzentration erzielt.

dass bei schneller Absorption ein hoher und steiler Konzentrationsgipfel (peak) rasch erreicht wird, während bei langsamer Absorption zu einem späteren Zeitpunkt niedrigere Konzentrationen beobachtet werden. Zum Zeitpunkt der maximalen Konzentration ist die Geschwindigkeit der Absorption gleich der Geschwindigkeit, mit der das Arzneimittel aus dem Blut verschwindet. Langsam absorbierte Arzneimittel werden oft unvollständiger aufgenommen und Wirkstoffe aus Lösungen werden in der Regel schneller als aus Tabletten absorbiert; z.B. wird das eher polare Oxazepam deutlich langsamer als das lipophile Midazolam absorbiert. Dies hat einen späteren Wirkeintritt zur Folge und sollte bei der Indikation Einschlafstörung berücksichtigt werden. Für die Charakterisierung der Absorption und zur Abschätzung einer Bioäquivalenz von Generikapräparaten wird oft die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{\max}$ ) und deren Höhe ( $C_{\max}$ ) angegeben. Beide Größen können jedoch nichts Exaktes über das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Absorption aussagen, da gleichzeitig Verteilungs- und Eliminationsprozesse ablaufen. Jedoch ist  $t_{\max}$  ein brauchbares Maß für die Absorptionsgeschwindigkeit, da es dieser in etwa proportional ist. Es ist unabhängig vom

pharmakokinetischen Modell und von der Dosis. Der genaue Zeitpunkt ist experimentell nur schwer festzustellen. Er lässt sich aber nach folgender Formel berechnen:

$$t_{\max} = \frac{1}{k_a - k_e} \ln \frac{k_a}{k_{el}} = \frac{\ln(k_a/k_{el})}{k_a - k_{el}} \quad (18)$$

Die Höhe des Maximums ( $C_{\max}$ ) ist der Dosis proportional und wird beim Ein-Kompartiment-Modell nach der Formel:

$$C_{\max} = \frac{D}{V} \cdot \left( \frac{k_a}{k_{el}} \right)^{\frac{k_{el}}{k_{el} - k_a}} \quad (19)$$

bestimmt. Die absorbierte Menge steht in Beziehung zur *AUC* (siehe S. 65). Bei verzögerter Freisetzung des Wirkstoffes aus seiner galenischen Zubereitung (z.B. magensaftresistente Verkapselung) erscheint das Medikament erst mit einiger Verzögerung im Blut, der so genannten lag-Zeit, was hauptsächlich auf der Retention im Magen beruht.

Die Gleichungen zur Berechnung von kinetischen Absorptionsparametern werden in ihrer allgemeinen Form so abgeleitet, als stünde der Wirkstoff im Moment der Verabreichung vollständig für die Absorption zur Verfügung. Die meisten galenischen Formulierungen sind auch entsprechend gearbeitet. Spezielle Formulierungen und zusätzliche Effekte (z.B. Schwankungen des Inhaltes, Füllung und Motilität des Magens) können jedoch eine Verzögerung der Wirkstoffaufnahme hervorrufen, die mathematisch durch Einbeziehung der lag-time ( $t_{\text{lag}}$ ) korrigiert werden kann. Die lag-Zeit repräsentiert also den aktuellen Beginn der Absorption.

Mathematisch kann der Absorptionsvorgang als Geschwindigkeitsprozess nullter oder erster Ordnung angesehen werden. Im ersten Fall erfolgt die Absorption analog einer Infusion mit konstanter Geschwindigkeit  $k_0$ . Im Allgemeinen läuft jedoch die Absorption als eine Reaktion erster Ordnung ab, die durch  $k_a$  charakterisiert wird.

Zur Berechnung der Absorptionskonstanten  $k_a$  werden die im Abschnitt 1.1 erwähnten Differenzialgleichungen angewendet. Aus den Plasmakonzentrationsverläufen müssen nur die überlagert und gleichzeitig ablaufenden anderen Prozesse (Verteilung, Elimination) berücksichtigt und abgezogen werden. Dazu gibt es verschiedene mathematische Methoden (z.B. nach Loo-Riegelmann durch Cross-over-Vergleich von i.v./p.o.-Daten). Nach Wagner und Nelson kann man aus der Gleichung, auf deren Ableitung hier verzichtet werden soll,  $k_a$  wie folgt bestimmen:

$$\frac{A(t)}{V} = C(t) + k_{el} \cdot AUC(0-t) \quad (20)$$

$A(t)$  = absorbierte Arzneimittelmenge zwischen  $t = 0$  und einem Zeitpunkt  $t$ .

Die Werte für  $A(t)/V$  streben für größere Zeitwerte einem asymptotischen Grenzwert  $\frac{A(\infty)}{V}$  zu. Trägt man nun die Differenz  $\frac{A(\infty)}{V} - \frac{A(t)}{V}$  in halblogarithmischem Maßstab gegen die Zeit  $t$  auf, so erhält man aus der Steigung dieser Geraden  $k_a$ .

Für eine richtige Interpretation der Kurven kommt es auf die relativen Geschwindigkeiten von Absorption, Verteilung und Elimination an. Im Extremfall kann es sogar vorkommen, dass bei einem kinetischen Verhalten nach dem offenen Ein-Kompartiment-System die langsamere der beiden Geschwindigkeitskonstanten ( $k_a$  oder  $k_{el}$ ) der Absorption oder der Elimination zukommt. Die Elimination ( $k_{el}$ ) wird dann durch den aufsteigenden und die Absorption ( $k_a$ ) durch den absteigenden Kurventeil charakterisiert (»flip-flop«-Modell). Es ist deshalb gefährlich, von einer oralen Plasmaspiegelkurve mit nur einer einzigen Applikationsform zu entscheiden, ob die aus dem terminalen Kurventeil berechnete  $t_{1/2}$  durch Eliminations- oder Absorptionsprozesse bestimmt wird.

Zeit [h]	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	3	4	5	6	7	8
C [mg/l]	3,5	5,3	8,0	10,0	10,5	11,0	10,0	8,0	6,2	5,0	3,9	3,0

### Rechenbeispiel 5

Ein gesunder, männlicher Proband (70 kg) erhält das gleiche Medikament (500 mg) wie im Rechenbeispiel 1, jetzt aber oral. Folgende Messwerte liegen vor:

Nach Auftragung der Messpunkte auf halblogarithmisches Papier ist ein monoexponentieller Abfall feststellbar und es ist deutlich eine Absorptionsphase (aufsteigender Kurvenast) sichtbar, die durch das bekannte »Abschälverfahren«

(Bildung von Residuen) differenziert betrachtet werden muss. Es sollen

a)  $k_{el}$ ,  $t_{1/2}$  und AUC,

b)  $t_{max}$  und  $k_a$

bestimmt werden.

### 3 ■ Verteilung (Distribution)

Nach der Absorption befindet sich ein Arzneimittel definitionsgemäß im Blut und wird mit diesem im gesamten Körper verteilt. Bei diesem Verteilungsvorgang kann es entweder frei im Plasmawasser oder an Plasmaeiweiße gebunden transportiert werden. Entsprechend den physikochemischen Eigenschaften und Affinitäten des Arzneimittels und den biologischen Strukturen kann es bei dieser Verteilung zur Anreicherung in bestimmten Geweben kommen. Einen Sonderfall der Verteilung stellt die Speicherung von Pharmaka in bestimmten Strukturen aufgrund spezieller Affinitäten dar (z.B. Tetracycline an Zähnen, antineoplastische Substanzen an DNA). Auch spielen für die Geschwindigkeit der Verteilung die Durchblutung und die Vaskularisierung der verschiedenen Gewebe eine entscheidende Rolle.

Anatomisch besonders strukturierte Zellmembranen können Barrieren für eine vollständige Verteilung sein. So behindert z.B. die Blut-Hirn-Schranke die Penetration wasserlöslicher Pharmaka ins Gehirn, während die Plazentaschranke nur hochmolekulare Stoffe (z.B. Heparin, Plasmaexpander) vom Fetus zurückhält und praktisch für alle Arzneimittel mehr oder weniger durchlässig ist. Da die einer Verteilung als Hindernis im Weg stehenden Zellgrenzstrukturen nur das freie, d.h. proteinungebundene Arzneimittel penetrieren lassen, beeinflusst die Plasmaproteinbindung die Verteilung entscheidend. So wird im Liquor oder im Speichel nur der freie Anteil eines Arzneimittels vorgefunden. Wichtig ist, dass am postulierten Wirkort eine genügend hohe Konzentration vorliegt, d.h. dass z.B. bei Infektionen die eingesetzten Antibiotika auch in die entsprechenden Organe penetrieren (z.B. Liquorgängigkeit bei Meningitis).

#### 3.1 ■ Plasmaproteinbindung

Das Ausmaß der Plasmaproteinbindung kann zwischen 1 Prozent (z.B. Coffein) und 99 Prozent (z.B. Warfarin) variieren. Albumin stellt das wichtigste Bindungs-

protein dar, besonders für neutrale und anionische (saure) Arzneimittel. Albumin

Arzneimittel	Gruppe	Gebunden (in %)	Protein
--------------	--------	-----------------	---------

wird in der Leber synthetisiert, unterliegt einer vaskulären und extravaskulären Verteilung sowie einem Stoffwechsel mit eigener Kinetik ( $t_{1/2}$  etwa 17 bis 18 Tage). Daneben werden kationische (basische) Arzneimittel an das saure  $\alpha_1$ -Glykoprotein (AAG) gebunden. Für einzelne Medikamente kommt den Lipoproteinen auch eine gewisse Rolle zu (siehe Tab. 1).

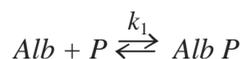
**Tabelle 1 ■ Plasmaeiweißbindung verschiedener Arzneimittel**

Amitriptylin	B	95	A, AAG, LP
Bupivacain	B	90	A, AAG
Carbamazepin	N	80	A (AAG?)
Chinidin	B	85	A, AAG, LP
Chlordiazepoxid	B	97	A
Chlorpromazin	B	89	A, AAG, LP
Clonazepam	B	82	A
Desipramin	B	90	A, AAG, LP
Diazepam	B	98	A
Digitoxin	N	93	A
Disopyramid	B	66 – 81*	A, AAG
Imipramin	B	92	A, AAG, LP
Lidocain	B	70	A, AAG
Nortriptylin	B	92	A, AAG
Phenytoin	S	92	A
Phenylbutazon	S	97 – 99*	A
Propranolol	B	92	A, AAG, LP
Salicylsäure	S	80 – 95*	A
Tolbutamid	S	93	A
Valproinsäure	A	75 – 95*	A
Verapamil	B	90	A, AAG, LP
Warfarin	S	99	A

\* Konzentrationsabhängige Bindung

B = Base	S = Säure	N = Neutral
A = Albumin	AAG = saures $\alpha_1$ -Glykoprotein	LP = Lipoproteine

Die Bindungswechselwirkungen zwischen Albumin (*Alb*) und Pharmakon (*P*) laufen nach dem Massenwirkungsgesetz ab, und das Gleichgewicht stellt sich in wenigen Millisekunden ein:



$$\frac{[AlbP]}{[Alb] [P]} = \frac{k_1}{k_2} = K_A \quad \text{bzw.} \quad \frac{k_2}{k_1} = K_D \quad (21)$$

wobei  $K_A$  die Assoziations- bzw.  $K_D$  die Dissoziationskonstanten darstellen und  $K_A$  die Affinität eines Arzneimittels zum Albumin charakterisiert. Wie jede Gleichgewichtsreaktion ist diese Bindung von den Konzentrationen der beiden »Reaktionspartner« abhängig. Neben der Transportfunktion, die das Albumin im Blut für das Arzneimittel ausübt, kommt dieser Bindung auch eine Art Depot- und Pufferwirkung zu. Bei gebundenen Arzneimitteln wird nach dem Massenwirkungsgesetz (siehe vorherige Gleichung) aus dem Albumin-Pharmakon-Komplex (»Depot«) immer so viel freies Arzneimittel nachdissoziieren, wie dieser freie Anteil dem Gleichgewicht entzogen wird, sei es, dass das freie Arzneimittel aus dem Blut eliminiert wird oder dass es sich ins Gewebe verteilt, wo es ebenfalls gebunden werden kann. Das an dem hochmolekularen Albumin (Molekularmasse 68 000 Dalton) gebundene Arzneimittel kann die Plasmamembranen nicht durchdringen, ist also in seiner Verteilung eingeschränkt und vor der Elimination (Filtration in den Glomerula, Abbau in der Leber) weitgehend geschützt.

Neben den verschiedenen Medikamenten können an den Bindungsstellen der Eiweiße auch endogene Liganden, z.B. Hormone, Bilirubin und freie unveresterte Fettsäuren (FFA), gebunden werden, wobei Verdrängungsreaktionen (Interaktionen) mit Arzneimitteln stattfinden können.

Durch qualitative und vor allem quantitative Veränderungen bei beiden Bindungspartnern, d.h. an den Bindungsstellen der Eiweiße und bei den endogenen bzw. exogenen Liganden, stellt die Variabilität der Plasmaeiweißbindung unter gewissen klinischen Situationen, wie z.B. bei Intensivpatienten, ein unvermeidbares Problem dar (siehe S. 32). Die (patho-)physiologischen Veränderungen in der Plasma-eiweißbindung können relevante Folgen für die Arzneimittelwirkungen haben, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Das in Frage kommende Arzneimittel muss einen engen therapeutischen Bereich aufweisen.
- Es muss eine Beziehung zwischen der freien (ungebundenen) Arzneimittelkonzentration und der Wirkung bestehen.
- Das scheinbare Verteilungsvolumen (siehe S. 34) muss kleiner als 2 l/kg sein.
- Die Plasmaeiweißbindung muss über 80 Prozent liegen, d.h. die freie Fraktion  $f_u$  ist  $< 0,2$  (siehe Tab. 1).
- Wenn bereits bei therapeutischer Dosierung eine Sättigung der zur Verfügung stehenden Bindungsstellen eintritt.
- Wenn ein so genannter restriktiver, d.h. von der freien Fraktion abhängiger

Eliminationstyp vorliegt (siehe S. 57).

Aus Tabelle 1 geht hervor, dass besonders bei Amitriptylin, Desipramin, Digitoxin, Disopyramid, Imipramin, Nortriptylin, Phenytoin, Phenylbutazon, Salicylsäure, Tolbutamid, Valproinsäure und Warfarin Probleme auftreten könnten. Bei Kenntnis von  $f_u$  und aus der im Plasma gemessenen Gesamtkonzentration  $C$  kann nach  $C_u = C \cdot f_u$  auch die ungebundene, d.h. freie Plasmakonzentration berechnet werden.

### 3.1.1 ■ (Patho-)physiologische Veränderungen der Plasmaproteinbindung

Albumin ↓	AAG ↑	AAG ↓
-----------	-------	-------

In Tabelle 2 sind alle jene Faktoren bzw. Krankheitszustände zusammengefasst, bei denen ein Abfall der Albuminkonzentration beobachtet werden kann. Unübersichtlicher wird es bei dem einem raschen Stoffwechsel unterliegenden («acute phase reactant») sauren  $\alpha_1$ -Glykoprotein (AAG), bei dem es krankheitsbedingt sowohl zu Anstiegen wie auch Abfällen kommen kann.

**Tabelle 2 ■ Pathophysiologische Veränderungen von Plasmaproteinen**

Verbrennungen	Verbrennungen	Orale Kontrazeptiva
Niereninsuffizienz	Nierentransplantation	Schwangerschaft
Lebererkrankungen	Infektionen	Neugeborene
Entzündungen	Chronische Darmentzündungen	
Nephrotisches Syndrom	Verletzungen	
Herzinsuffizienz	Myokardinfarkt	
Postoperative Phase	Postoperative Phase	
Unterernährung	Chronische Schmerzen	
Krebs	Krebs	
Neugeborene		
Schwangerschaft		

AAG = Saures Glykoprotein

Der in Tabelle 1 angegebene Prozentsatz der Plasmaeiweißbindung stellt einen Mittelwert aus verschiedenen Studien dar. Dabei ist auch das Patientenalter zu berücksichtigen, denn mit höherem Lebensalter kann es z.B. zu einem geringfügigen Abfall des Albumins kommen, während das AAG ansteigt. Manche Arzneimittel (Thiopental, Etomidat, Phenytoin) zeigen deshalb bei geriatrischen Patienten eine etwas erniedrigte Plasmaeiweißbindung.

Am anderen Ende der Lebenszeitskala, bei den Neugeborenen, wurde ebenfalls eine erniedrigte Bindung für Diazepam und Phenytoin gefunden, weil sich das

Albumin von demjenigen Erwachsener qualitativ unterscheidet. Beim Fetus ist die Bindung von Lidocain, Bupivacain und Propranolol erniedrigt, weil das AAG noch keine Erwachsenenkonzentration aufweist. Im Gegensatz dazu nimmt die freie Fraktion von Diazepam, Valproinsäure, Phenytoin, Clonazepam und Salicylat ab, da höhere Albuminwerte gemessen werden.

Bei verschiedenen Gewebeschädigungen, z.B. nach akutem Myokardinfarkt, Operationen oder schweren Verbrennungen, können AAG und Lipoproteine ansteigen. Daraus resultiert für Medikamente, die an diese Eiweiße gebunden werden, eine Zunahme der Bindung (z.B. Propranolol, Lidocain, Disopyramid, Imipramin, Chinidin).

Bei Niereninsuffizienz muss mit einer reduzierten Plasmaeiweißbindung von allen sauren Arzneimitteln (z.B. Phenytoin, Valproinsäure, Phenylbutazon, Salicylate, Warfarin) gerechnet werden. Auch zahlreiche basische (kationische) Substanzen (z.B. Propranolol, Chinidin, Verapamil, Diazepam, Oxazepam) sind in ihrer Bindung mehr oder weniger erniedrigt. Verschiedene Ursachen sind dafür verantwortlich:

- Erniedrigte Serumalbuminwerte.
- Strukturell bzw. funktionell verändertes Albumin.
- Verdrängung aus der Eiweißbindung durch akkumulierende, endogene organische Moleküle.
- Albuminurie, die besonders beim nephrotischen Syndrom die entscheidende Komponente darstellt.

Bei Leberfunktionsstörungen, wie Zirrhose oder Hepatitis, kommt es zu einem Verlust von Eiweiß in den interstitiellen Verteilungsraum, die Neusynthese (in der Leber!) ist in ihrer Kapazität limitiert, und das Bilirubin ist häufig angestiegen. Daraus resultiert eine Abnahme der Plasmaeiweißbindung für zahlreiche Arzneimittel (z.B. Phenytoin, viele Benzodiazepine, Chinidin, Propranolol, Verapamil).

### 3.2 ■ Gewebefindung

Neben der Plasmaproteinbindung kommt der Bindung in den Geweben eigentlich eine größere Bedeutung zu, da dort viel größere Proteinmengen vorliegen. Auch Albumin ist in extravaskulären Kompartimenten vorhanden, z.B. enthält die Haut 18 Prozent und die Muskeln 15 Prozent des gesamten austauschbaren Albumin-pools. Insgesamt sind 54 bis 64 Prozent dieses Albumins außerhalb der Blutgefäße anzutreffen. Da Gewebefindungen aus verständlichen Gründen einer Untersuchung nur schlecht zugänglich sind, ist nicht viel darüber bekannt. Kürzlich wurde das arzneimittelbindende Protein Ligandin ( $\gamma$ -Protein) mit einer Molekular-masse von 42 000 Dalton identifiziert, das 4 Prozent der gesamten Leberzell-flüssigkeit ausmachen soll. Es wurde auch in den Tubuluszellen der Nieren und in

den Mukosazellen des Intestinaltraktes gefunden. Daneben können Pharmaka (z.B. antineoplastische Substanzen) an DNA gebunden werden. Andere spezifische Bindungsorte sind Zähne und Knochen für Tetracycline, die Enzyme  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase für Digitalisglykoside, die Dihydrofolatreduktase für Methotrexat oder die  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase für Protonenpumpeninhibitoren.

Indirekte Hinweise über das Ausmaß der Gewebefindung können die Berechnungen des so genannten Verteilungsvolumens geben.

### 3.3 ■ Verteilungsvolumen

Der Ausdruck Verteilungsvolumen ( $V$ ) wurde 1934 von Dominguez eingeführt. Man sollte sich bewusst sein, dass dieser pharmakokinetische Parameter eine hypothetische (fiktive) Größe ist, die versucht, die physiologischen Verteilungsvorgänge von Arzneimitteln einer mathematischen Beschreibung und Berechnung zugänglich zu machen. Da man auf vereinfachende Modelle angewiesen ist, denen eine ideale gleichmäßige Verteilung des Arzneimittels in verschiedenen Kompartimenten zugrunde gelegt wird, spricht man von einem scheinbaren Verteilungsvolumen. Mathematisch gesehen stellt das Verteilungsvolumen einen Proportionalitätsfaktor dar, der die Konzentration eines Arzneimittels, z.B. gemessen im Plasma, zur Menge des im Körper vorhandenen Arzneimittels in Beziehung setzt, es ist also eine Art Umrechnungsfaktor zwischen Konzentration und Masse. Im menschlichen Organismus gilt bei linearer Kinetik, dass die Konzentration (meistens im Blut bzw. Plasma gemessen) der Masse (Dosis) des Arzneimittels proportional ist:

$$C \sim D$$

Durch Einführung des reziproken Proportionalitätsfaktors  $V$  erhält man daraus:

$$C = \frac{D}{V} \text{ und } V = \frac{D}{C(0)} = \frac{D \text{ i.v.}}{C(0)} \quad (22)$$

Diese mathematische Beziehung ist jedoch nur gültig, wenn sich das Arzneimittel unmittelbar nach intravenöser Applikation sofort gleichmäßig im Körper verteilt und der ganze Körper einheitlich als ein einziger Verteilungsraum betrachtet werden kann, also das so genannte Ein-Kompartiment-Modell gültig ist. Dabei stellt dann  $D$  die applizierte Dosis und  $C(0)$  die auf den Zeitpunkt  $t = 0$  extrapolierte Plasmakonzentration dar (siehe Abb. 1).

#### *Rechenbeispiel 6*

*Aus dem Rechenbeispiel 1 (siehe S. 13) soll das scheinbare Verteilungsvolumen berechnet werden.*

*Das scheinbare Verteilungsvolumen ist hilfreich, um Aufsättigungsdosen für akute Arzneimittelwirkungen zu berechnen.*

*Ein mit Theophyllin behandelter 50-jähriger Patient (70 kg) wird mit einem akuten Asthmaanfall in die Klinik eingeliefert. In der bei der Aufnahme abgenommenen Plasmaprobe wird eine subtherapeutische Konzentration von 5 mg/l gemessen (Compliance?). Es soll rasch eine wirksame Konzentration von 15 mg/l ( $V_{\text{Theophyllin}}$  ca. 0,5 l/kg) erreicht werden. Welche Dosis (i.v.) sollte verabreicht werden?*

Für viele Arzneimittel stellt jedoch die Anwendung des Ein-Kompartiment-Modells eine ungünstige Vereinfachung dar, und die Disposition (Verteilung und Elimination) eines Arzneimittels lässt sich exakter mit dem Zwei-Kompartiment-Modell (siehe S. 19) beschreiben.

Nach intravenöser Applikation beobachtet man bei diesen Arzneimitteln einen biphasischen Abfall der gemessenen Plasmakonzentrationen, wenn man diese im halblogarithmischen Maßstab gegen die Zeit aufträgt (siehe Abb. 3 b). Der initiale, steile Abfall, die so genannte  $\lambda_1$ -Phase, repräsentiert dabei hauptsächlich die Verteilungsvorgänge, während der zweite, flachere Abfall, die so genannte  $\lambda_z$ -Phase, die Eliminationsprozesse charakterisiert. Die Stofftransporte zwischen den beiden Verteilungsräumen (zentrales Kompartiment und peripheres Gewebekompartiment) werden durch die Geschwindigkeitskonstanten der Verteilung  $k_{12}$  und  $k_{21}$  beschrieben, und das scheinbare Verteilungsvolumen  $V$  setzt sich aus den beiden Volumina  $V_1 (= V_c)$  und  $V_2$  zusammen.

Es gibt nun verschiedene Möglichkeiten, dieses  $V$  zu berechnen, die aufgrund des hypothetischen Modellcharakters alle ihre Limitationen haben und wobei man z.T. zu verschiedenen Zahlenwerten kommen kann. Allen  $V$ -Berechnungen sollte immer eine intravenöse Applikation des Arzneimittels zu Grunde liegen, da man bei oraler Applikation selten exakt den Teil der Dosis kennt, der tatsächlich absorbiert wird und die systemische Zirkulation erreicht.

Fälschlicherweise wird für viele Arzneimittel oft die obige Extrapolationsmethode angewendet, die nur gültig ist und richtige Ergebnisse liefert für Arzneimittel, deren Disposition sich durch das Ein-Kompartiment-Modell beschreiben lässt. Dieses nach Gleichung (22) berechnete  $V$  liefert jedoch für Arzneimittel, deren Pharmakokinetik sich nach dem Zwei-Kompartiment-System beschreiben lässt, falsche und immer zu große Werte, da  $C(0)$  zu niedrig angenommen wird. Nach Riegelman lässt sich auf der Grundlage des Zwei-Kompartiment-Modells zum Zeitpunkt des Fließgleichgewichtes (steady state = SS), bei dem zwischen beiden Kompartimenten kein Stofftransport stattfindet und das ganze System im Gleichgewicht ist, das so genannte  $V_{SS}$  berechnen:

$$k_{12} + k_{21} \qquad \text{Dosis} \qquad D$$

$$V_{SS} = V_1 \left( \frac{1}{k_{21}} \right) \quad \text{mit} \quad V_1 = \frac{1}{C(0)} = \frac{1}{C_1 + C_z} \quad (23)$$

da zum Zeitpunkt  $t = 0$   $C(0) = C_1 + C_z$  ist.

Dieses  $V_{SS}$  ist streng nur gültig und richtig, wenn das System im steady state ist. Daher ist es als Proportionalitätsfaktor, um Konzentrationen und Masse in Beziehung zu setzen, weniger nützlich. Es hat jedoch den Vorteil, dass ein so ermitteltes  $V$  als einziges von Eliminationsprozessen unabhängig ist. Daher sollte es immer dann berechnet werden, wenn  $V$  bei verschiedenen Patientengruppen verglichen wird, da man nie sicher weiß, ob sich die untersuchten Patientenkollektive auch in ihrer Eliminationsgeschwindigkeit unterscheiden und dann Unterschiede in  $V$  vorgetäuscht werden, die eigentlich auf Eliminationsunterschieden beruhen und die Berechnung von  $V$  »verfälschen«, da sie in diese Berechnung eingehen.

Die Forderung an  $V$  als ein Proportionalitätsfaktor wird am besten von  $V_z$  erfüllt, denn ein so berechnetes  $V$  ergibt immer den richtigen Wert, nachdem das so genannte Pseudodistributionsgleichgewicht erreicht ist, d.h. während der langen  $\lambda_z$ -Phase. Bis zum Erreichen des Pseudodistributionsgleichgewichtes ist  $V$  eine Funktion der Zeit. Zum Zeitpunkt  $t = 0$  ist  $V$  z.B. identisch mit  $V_1$ . Der Nachteil ist, wie man an der folgenden Formel erkennt, dass  $V_z$  von Eliminationsprozessen (charakterisiert durch  $\lambda_z$ ) abhängig ist:

$$V_z = \frac{V_1 \cdot k_{10}}{\lambda_z} \quad (24)$$

Da im offenen Zwei-Kompartiment-System die Clearance (siehe S. 43) als Produkt von  $V_1(V_c)$  und  $k_{10}$  definiert ist, kann Gleichung (24) auch wie folgt geschrieben werden:

$$V_z = \frac{CL}{\lambda_z} \quad (25)$$

Da andererseits die Clearance ( $CL$ ) auch modellunabhängig durch folgende Gleichung berechnet werden kann:

$$CL = \frac{i.v.-Dosis}{\text{Fläche unter der Kurve}} = \frac{D_{i.v.}}{AUC} \quad (26)$$

ergibt sich als weitere Berechnungsmöglichkeit für  $V_z$ :

$$V_z = \frac{D_{i.v.}}{\lambda_z \cdot AUC} \quad (27)$$

Gibaldi konnte zeigen, dass die nach den Gleichungen (24), (25) oder (27) berech-

neten scheinbaren Verteilungsvolumina identisch sind. Häufig wird dafür in der älteren Literatur der Ausdruck  $Vd_\beta$  benutzt (nach neuer Nomenklatur  $V_Z$ ). Das Verteilungsvolumen beschreibt also bezogen auf die Blutkonzentration die Größe eines Raumes, in dem sich das Arzneimittel befindet. Bei einem stark an Blutbestandteile gebundenen Arzneimittel wird  $V$  relativ klein sein, während ein großes  $V$  meistens dann vorliegt, wenn diese Bindung gering ist. Auch eine gute Lipid-

löslichkeit, die eine bessere Penetration in Gewebe erlaubt, sowie die Bindung an irgendwelche Gewebestrukturen, wird zu einem großen  $V$  führen, da dann relativ geringe Arzneimittelkonzentrationen im Blut vorliegen. Ein großes  $V$  lässt daher auf eine starke Bindung im Gewebe schließen, und  $V$  kann sogar bedeutend größer als aktuelle Körpervolumina sein (siehe Tab. 3), wenn die Konzentrationen in bestimmten Geweben viel höher als die Blutkonzentration sind. Da nur das im Plasma ungebundene Arzneimittel biologisch aktiv ist und sich in die verschiedenen Kompartimente verteilen kann, sollte auch das  $V$  für den freien Pharmakanteil berechnet werden.

**Tabelle 3 ■ Flüssigkeitsräume im menschlichen Körper**

»Kompartiment«	% des Körpergewichtes	% des totalen Körperwassers
Plasma	4,5	7,5
Totales extrazelluläres Wasser	27,0	45,0
Totales intrazelluläres Wasser	33,0	55,0
Totales Körperwasser	60,0	100,0

Im Allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass bei erniedrigter Plasma-eiweißbindung mit der Erhöhung der freien Fraktion  $f_u$  das scheinbare Verteilungsvolumen zunimmt, weil sich nun ein größerer Anteil des Arzneimittels in periphere Gewebe verteilen kann. Zwischen der freien Konzentration in Plasma ( $P$ ) und Gewebe ( $G$ ) stellt sich rasch ein Gleichgewicht ein und es gilt die Gleichung für die identische ungebundene Konzentration ( $C_u$ )

$$C_u = C_P f_P = C_G f_G \quad (28)$$

Nach Gillette gilt für das scheinbare Verteilungsvolumen ( $V_{SS}$ ) folgende Beziehung:

$$V_{SS} = V_P + V_G \left( \frac{f_P}{f_G} \right) \quad (29)$$

wobei  $V_P$  das Plasmavolumen (ca. 2,5 l/75 kg),  $V_G$  das »Gewebevolumen« (ca. 40 l/75 kg),  $f_P$  und  $f_G$  die ungebundene (freie) Fraktion in Plasma bzw. Gewebe darstellen. Man erkennt daraus, dass  $V_{SS}$  von der Plasma- und Gewebbindung abhängt.

Eine von pharmakokinetischen Kompartiment-Modellen unabhängige Berechnungsmöglichkeit für  $V_{SS}$  ist definiert als

$$V_{SS} = \frac{D \cdot AUMC}{(AUC)^2} \quad (30)$$

( $AUMC$  = Fläche unter der ersten Moment-Kurve, die als das Produkt der Zeit  $t$  und der Plasmakonzentration  $C$  von  $t = 0$  bis unendlich definiert ist;

$$AUMC = \int_0^{\infty} t \cdot C dt ; \text{ siehe S. 74.})$$

Bei dieser wie auch allen anderen Berechnungsarten von  $V_1$  ( $V_C$ ),  $V_2$ ,  $V_z$  bzw.  $V_{SS}$  sind die Blutentnahmezeiten, die Messpräzision und die genaue Bestimmung der terminalen log-linearen Phase von entscheidender Bedeutung.

#### *Rechenbeispiel 7*

*Aus dem Zahlenbeispiel 4 (siehe S. 20) sollen nun die verschiedenen scheinbaren Verteilungsvolumina  $V_1$  ( $\equiv V_C$ ),  $V_2$  ( $\equiv V_G$ ),  $V_{SS}$ ,  $V_z$ ,  $V_{extr}$  berechnet werden.*

### **3.3.1 ■ Determinanten des Verteilungsvolumens**

Bei einer gegebenen Dosis und einer bestimmten Eliminationsgeschwindigkeit wird die Plasmakonzentration um so höher sein, je kleiner  $V$  ist. Wenn also bei manchen Patienten unerwartet hohe und toxische Arzneimittelkonzentrationen vorliegen, kann die Ursache ein verringertes  $V$  sein. Wie wir gesehen haben, beeinflusst die Plasmaeiweißbindung  $V$ , da nur der ungebundene Teil eines Arzneimittels sich in die verschiedenen Gewebe verteilen kann. Nimmt für ein bestimmtes Arzneimittel die Plasmaproteinbindung ab, z.B. durch Erkrankungen der Leber oder Nieren (siehe S. 33), so vergrößert sich meistens sein  $V$ , da jetzt mehr Arzneimittel in die Gewebe diffundieren und sich dort anreichern kann.

Zwischen Körpergewicht und  $V$  besteht ein direkter Zusammenhang, denn mit zunehmendem Gewicht vergrößert sich auch  $V$ . Diese Variabilität kann eliminiert werden, wenn  $V$  pro kg Körpergewicht angegeben wird. Es besteht jedoch zwischen beiden Parametern für die meisten Arzneimittel kein exakter, linearer Zusammenhang, da sich mit steigendem Körpergewicht die Gewichtsanteile von Muskeln, Fett und Wasser gegenseitig verschieben. Durch diese Veränderung in den prozentualen Gewebeanteilen am Körpergewicht kann sich das Verteilungsmuster und damit auch  $V$  verändern. Im Altersbereich von 18 bis 55 Jahren nimmt z.B. der prozentuale Anteil des Körperfettes von 18 auf 36 Prozent (Männer) bzw. 33 bis 48 Prozent (Frauen) zu. Andererseits liegt der Prozentsatz des totalen Körperwassers bei Neugeborenen zwischen 70 und 75 Prozent des Körpergewichts und erreicht erst ab 13 Lebensjahren mit 60 Prozent Erwachsenenwerte. Ebenso

nimmt der extrazelluläre Wasseranteil von etwa 40 Prozent (Neugeborene) im Laufe der ersten 13 Lebensjahre allmählich auf etwa 25 Prozent ab. Dies bedeutet, dass Alter und Geschlecht biologische Größen sind, die  $V$  und damit die Arzneimittelkonzentrationen beeinflussen.

Besonders die Bedeutung des Patientenalters wird in steigendem Maße erkannt. So kann es mit zunehmendem Alter sowohl zu einer Vergrößerung (z.B. bei Diazepam) wie auch zu einer Verringerung (z.B. Antipyrin, Propicillin, Pethidin) von  $V$  kommen. Für Digoxin wurde bei Neugeborenen und bis zu sieben Monate alten Kindern ein deutlich vergrößertes  $V$  gefunden. Auch physischer Stress, erzeugt durch Hitze und Bewegung, kann  $V$  beeinflussen. Dies liegt wahrscheinlich an Veränderungen der Hydratation des Körpers und an der variablen Blutperfusion in den verschiedenen Geweben.

Gerade der Blutfluss und das Herzzeitvolumen sind wichtige Faktoren für die Verteilung mit dem Blut. Besonders die Distribution von Narkosegasen (z.B. Halothan, Isofluran) wird entscheidend vom Herzzeitvolumen, das im Altersbereich von 19 bis 86 Jahren um rund ein Prozent pro Jahr abnimmt, beeinflusst. Umgekehrt beeinflussen die Narkosegase das Herzzeitvolumen und damit ihre eigene Verteilung und die anderer Arzneimittel. Durch Herzinsuffizienz kann  $V$  ebenfalls verändert werden, was sicherlich auf einer veränderten Perfusion beruht. So wurde für die Antiarrhythmika Lidocain und Procainamid ein verringertes  $V$  gefunden.  $V$  kann sich auch verändern, wenn mehrere Arzneimittel gleichzeitig gegeben werden. So wird bei der in der Praxis durchgeführten kombinierten Gabe von Penicillin und Probenecid durch das Probenecid nicht nur die Elimination von Penicillin verzögert, sondern gleichzeitig auch  $V$  vergrößert.

Bei verschiedenen Krankheiten ist ebenfalls eine Veränderung von  $V$  nachgewiesen. Bei Nierenkranken (Urämiker, Patienten mit nephrotischem Syndrom) kommt es z.B. beim Phenytoin aufgrund einer herabgesetzten Plasmaproteinbindung zu einem vergrößerten  $V$ . Berechnet man  $V$  jedoch für das freie Phenytoin, so ergibt sich kein signifikant vergrößertes  $V$ . Es wird vermutet, dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz das Verteilungsvolumen aller Arzneistoffe reduziert ist, die unverändert über die Niere eliminiert werden. Beispiele dafür sind Methotrexat, Cefalexin, Colistimethat, Lincomycin, Meticillin, Insulin und Digoxin. Gerade bei Digoxin kann es, neben der langsameren Elimination, durch das verkleinerte  $V$  bei eingeschränkter Nierenfunktion schnell zu toxischen Plasmaspiegeln kommen.

Lebererkrankungen, bei denen häufig eine Abnahme der Plasmaproteinbindung beobachtet werden kann, führen meistens zu einem vergrößerten  $V$ , wie dies am Beispiel des Diazepams und Propranolols gezeigt werden konnte.

Bei Meningitis können verschiedene Antibiotika (Penicilline, Gentamicin), die normalerweise kaum ins ZNS eindringen können, in viel höheren und wirksamen

Konzentrationen im Liquor gefunden werden, da durch die Entzündung wahrscheinlich die Permeabilität zugenommen hat.

### 3.4 ■ Transportvorgänge

In den letzten Jahren hat man verschiedene membranständige Transportsysteme entdeckt, welche für das bessere Verständnis von verschiedenen pharmakokine-

Organ	Zelltyp	Lokalisation	Transport (Sekretions-/Eliminationsprozess)
-------	---------	--------------	--

tischen Prozessen von Bedeutung sein können. Das bekannteste Transporterprotein stellt das 170 kDa große P-Glykoprotein dar, das erstmals in Tumorzellen entdeckt wurde und dort auch für die so genannte Multi-Drug-Resistenz (MDR) von Krebszellen gegenüber bestimmten Zytostatika verantwortlich ist. Es fungiert als so genannte »drug efflux«-Pumpe, welche Arzneimittel aktiv von intrazellulär nach außerhalb transportiert.

P-Glykoprotein wird nicht nur in Tumorzellen exprimiert, sondern auch in gesunden Geweben, wie z.B. Leber, Niere, Darmmukosa oder Gehirn (siehe Tab. 4).

**Tabelle 4 ■ Lokalisation von P-Glykoprotein in für die Pharmakokinetik von Arzneimitteln wichtigen Geweben und seine Bedeutung für deren Eliminationsfunktion**

Leber	Hepatozyt	Kanalikuläre Membran	In die Galle
Darm	Enterozyt	Apikale (luminale) Membran	In das Lumen des Gastrointestinaltraktes
Niere	Epithelzellen des proximalen Tubulus	Apikale (luminale) Membran	In das Lumen des Tubulus
Nebennieren	Corticale Zellen		Sekretion von Cortisol und Aldosteron
Hämatopoetisches	B- und T-Lymphozyten, Stamm-		Aufnahme / Efflux von Xenobiotika

System	zellen, Monozyten		
Gehirn	Endothelzellen der Gehirnkapillaren	Luminale Membran	In das Blut; Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke

Aufgrund der Lokalisation von P-Glykoprotein in Geweben mit Ausscheidungsfunktion hat dieses Transportprotein u.a. Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit und die ZNS-Gängigkeit von Arzneimitteln. Analog zu den arzneimittelabbauenden Enzymen kann P-Glykoprotein durch Xenobiotika gehemmt und induziert werden (siehe dazu S. 101).

Ein Modellsubstrat für das P-Glykoprotein stellt Digoxin dar.

## 4 ■ Elimination

Die Elimination ist dafür verantwortlich, dass Arzneimittelwirkungen von begrenzter Dauer sind und dass Pharmaka den Körper wieder verlassen können. Sobald eine Substanz im Blut erscheint, wird sie mit diesem auch zu den Organen ihrer Elimination (z.B. Niere, Leber, Lunge, Darm) transportiert. Unter Elimination versteht man alle Prozesse, die zu einer Abnahme des Arzneimittels im Körper führen. Die wichtigste Voraussetzung für die Eliminationsfähigkeit eines Medikamentes ist seine Wasserlöslichkeit. Ist diese genügend groß, so kann die Substanz unverändert über die Niere ausgeschieden werden. Viele Medikamente müssen jedoch zuvor in wasserlöslichere (polare) Metaboliten überführt werden. Dieser als Biotransformation bezeichnete Stoffwechselprozess findet hauptsächlich in der Leber statt. Die wasserlöslichen Metaboliten werden dann über die Niere ausgeschieden. Sind die Substanzen noch genügend fettlöslich, können sie teilweise in den Nierentubuli wieder reabsorbiert werden. Pharmakokinetisch gesehen lassen sich sowohl die renalen wie auch die hepatischen Eliminationsvorgänge durch Reaktionen erster Ordnung beschreiben (siehe S. 12), und es gelten für beide die gleichen mathematischen Formeln.

### 4.1 ■ Halbwertszeit und Clearance

Analog den radioaktiven Zerfallsvorgängen lassen sich Abnahmen von Arzneimittelkonzentrationen im Körper durch eine so genannte biologische Halbwertszeit

( $t_{1/2}$ ) quantitativ beschreiben. Definitionsgemäß gibt sie die Zeit an, innerhalb derer die Konzentration bzw. Menge eines Arzneimittels auf die Hälfte abgefallen ist. Aus der bekannten  $e$ -Funktion

$$C(t) = C(0) \cdot e^{-k_{el}t} \quad (2)$$

wird dann

$$\frac{C(0)}{2} = C(0) \cdot e^{-k_{el}t_{1/2}} \quad (31)$$

und durch Umformen

$$\ln 2 = k_{el}t_{1/2} \quad \text{bzw.} \quad t_{1/2} = \frac{0,693}{k_{el}} \quad (3)$$

Diese reziproke Beziehung zwischen Halbwertszeit und Eliminationskonstanten gilt nur für das Ein-Kompartiment-Modell (siehe S. 12). Beim Zwei-Kompartiment-Modell wird der initiale, steile Abfall, die so genannte Verteilungsphase (vgl. Abb. 3b), durch

$$t_{1/2\lambda_1} = \frac{0,693}{\lambda_1} \quad (3a)$$

der terminale, flachere Abfall, die so genannte Eliminationsphase, durch

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{\lambda_z} \quad (3b)$$

beschrieben.

Zur exakten Berechnung von  $t_{1/2}$  ist es notwendig, dass man ausreichend lange mit einer genügend empfindlichen Messmethode den Konzentrationsabfall im Blut (Plasma bzw. Serum) verfolgt, damit gewährleistet ist, dass man wirklich die terminale Phase erfasst hat.

Häufig sollte der Konzentrationsverlauf von Arzneimitteln besser durch eine Summe von  $e$ -Funktionen beschrieben werden, da dem terminalen Konzentrationsabfall initiale Verteilungsvorgänge vorgeschaltet sind. Zur Charakterisierung des reinen Eliminationsvorganges ist dann  $t_{1/2}$  nur bedingt nützlich, da langsame Rückverteilungsprozesse aus Geweben (periphere Kompartimente) geschwindigkeitsbestimmend werden können, was in der Formel

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_z}{\text{Clearance}} \quad (32)$$

zum Ausdruck kommt, da  $t_{1/2}$  proportional dem scheinbaren Verteilungsvolumen ist, d.h. Veränderungen der Halbwertszeit können durch Variation der Verteilung zustande kommen und nicht unbedingt durch eine veränderte Elimination ver-

ursacht werden.

Ein geeigneteres Maß zur Charakterisierung der Elimination stellt die Clearance dar. Dieser aus der Nierenphysiologie bekannte Begriff gibt an, wieviel ml (l) Blut pro Zeiteinheit (min bzw. h) von dem Arzneimittel befreit werden. Dieser »Extraktionsprozess« findet hauptsächlich in der Niere (renale Clearance =  $CL_R$ ) und Leber (hepatische Clearance =  $CL_H$ ) statt. Die aus dem Plasmakonzentrationsverlauf messbare totale (systemische) Clearance ( $CL$ ) ist die Summe aller Eliminationsanteile (z.B. renal, hepatisch, pulmonal, biliär):

$$CL = CL_R + CL_H + CL_X + \dots \quad (33)$$

Ebenso setzt sich  $k_{el}$  zusammen aus:

$$k_{el} = k_e \text{ (Urinausscheidung)} + k_m \text{ (Bildung eines Metaboliten)} + k_X + \dots \quad (34)$$

Unabhängig von pharmakokinetischen Modellen berechnet sich die totale Clearance zu

$$CL = \frac{D_{i.v.}}{AUC} = \frac{f \cdot D_{po}}{AUC} \quad (35)$$

Bei oraler Gabe muss der Faktor (»Bioverfügbarkeit«)  $f = f_a \cdot f_{fp}$  bekannt sein, der angibt, welcher Anteil absorbiert wurde ( $f_a$ ) und welche absorbierte Fraktion trotz eventuellem First-pass-Effekt (siehe S. 61) systemisch verfügbar ist ( $f_{fp}$ ).

### Rechenbeispiel 8

Aus den Zahlenbeispielen 1 (siehe S. 13) und 4 (siehe S. 20) können die Werte für die systemische bzw. totale (Körper-)Clearance ( $CL$ ) berechnet werden.

Überwiegt bei der Elimination ein Prozess, weil z.B. weniger als 20 Prozent einer Dosis unverändert im Urin ausgeschieden werden (hepatischer Eliminationstyp) bzw. weil kaum etwas verstoffwechselt wird und die Substanz fast vollständig unverändert im Urin wieder erscheint (renal Eliminationstyp), so kann die aus den Plasmakonzentrationen berechnete  $CL$  im ersteren Fall mit  $CL_H$  und im zweiten Fall mit  $CL_R$  näherungsweise gleichgesetzt werden. Sind jedoch beide Organe (Niere und Leber) im deutlich messbaren Ausmaß an der Elimination beteiligt, so kann aus den Plasmadaten nur  $CL$  bestimmt werden. Aus dem kumulativ im Urin unverändert ausgeschiedenen Teil der Dosis ( $Ae(\infty)$ ) kann jedoch  $CL_R$  berechnet werden nach der Formel:

$$\frac{Ae(\infty)}{Dosis} = \frac{k_e}{k_{el}} \quad k_e = \frac{Ae(\infty) \cdot k_{el}}{Dosis} \quad (36)$$

( $k_e$  : Geschwindigkeitskonstante für die Urinausscheidung des unveränderten Arzneimittels)

bzw.

$$Ae(\infty) \quad Ae(\infty) \cdot CL$$

$$CL_R = \frac{\text{Dosis}}{AUC} = \frac{\text{Dosis}}{\text{Dosis}} \quad (37)$$

Aus der Differenz  $CL - CL_R = CL_H$  erhält man schließlich die hepatische Clearance.

Unter Anwendung des jeweiligen korrekten Kompartiment-Modells kann  $CL$  auch wie folgt berechnet werden:

Ein-Kompartiment-System:

$$CL = k_{el} \cdot V \quad (38)$$

Zwei-Kompartiment-System:

$$CL = k_{el} \cdot V_1 = k_{10} \cdot V_c \quad (39)$$

bzw.

$$CL = \lambda_z \cdot V_z = \frac{0,693 \cdot V_z}{t_{1/2}} \quad (40)$$

Dabei wird angenommen, dass die Elimination ( $k_{el} = k_{10}$ ) aus dem zentralen Kompartiment ( $V_C = V_1$ ) erfolgt, dem definitionsgemäß auch die Leber bzw. Niere angehören.

## 4.2 ■ Renale Elimination (Exkretion)

Arzneimittel, die per se eine genügend hohe Wasserlöslichkeit besitzen, können unverändert über die Niere ausgeschieden werden. Wie das endogene Kreatinin werden sie zuerst glomerulär filtriert. Im Gegensatz zu dieser die Nierenfunktion charakterisierenden endogenen Substanz können für die Pharmaka in der Niere zusätzliche Prozesse ablaufen. Liegt noch eine genügend hohe Fettlöslichkeit vor, so können Arzneimittel wieder tubulär reabsorbiert werden (z.B. Barbiturate) bzw. neben der Filtration können Substanzen noch zusätzlich durch aktive, sättigungsfähige Transportmechanismen (zwei unterschiedliche Carrier-Systeme für basische und saure Arzneimittel sind nachgewiesen) tubulär sezerniert werden (z.B. Penicilline, H<sub>2</sub>-Blocker). Dadurch wird im ersten Fall die Elimination verlangsamt, während sie im zweiten Fall beschleunigt wird. Es kann folgende Bilanz aufgestellt werden:

$$\begin{array}{r} + \text{ Filtration} \\ + \text{ Sekretion} \\ - \text{ Reabsorption} \\ \hline = \text{ Ausscheidung} \end{array}$$

Die tubuläre Reabsorption ist vom pH-Wert des Urins abhängig, der tageszeitliche Schwankungen aufweist, die auch vom Schlafmuster (Körperlage) abhängen. Bei

Kindern unter einem Jahr, die tagsüber fast soviel wie nachts schlafen, sind die sonst beobachteten pH-Unterschiede (Urin saurer bei Nacht als bei Tag) verwischt. Kinder mit dem biphasischen Erwachsenen-Schlafrhythmus eliminieren z.B. bei Nacht die sauren Sulfonamide Sulfisoxazol und Sulfisomidin um 100 bzw. 40 Prozent langsamer als bei Tag.

Die Reabsorption und die Sekretion können auch »manipuliert« werden. Durch pH-Veränderungen des Urins (z.B. Alkalisieren durch Gabe von Hydrogencarbonat) kann der Ionisationsgrad und damit die Wasserlöslichkeit (Polarität) eines Arzneimittels verändert werden und durch den beeinflussten Reabsorptions-

**Tabelle 5 ■ Medikamente, bei denen eine Rückdiffusion in nichtionisierter Form für die tubuläre Reabsorption eine Rolle spielt und deren Ausscheidung durch Alkalisierung (bei Säuren) oder Ansäuerung (bei Basen) des Urins gesteigert werden kann** (Anderson 1981, Gladtko 1973)

Acetazolamid	Adrenalin
Aminosäuren	Amfetamin
p-Aminobenzoesäure	Chinacrin
p-Aminohippursäure	Chinidin
Barbital	Chinin
Bromkresolgrün	Chloroquin
Bromphenolblau	Codein
Carbutamid	Dexamfetamin
Citronensäure	Dopamin
Cefaloridin	Flecainid
Dinitrophenol	5-Hydroxytryptamin
Etacrynsäure	Levorphanol
Furosemid	Morphin
Hydrochlorothiazid	Neostigmin
Indolessigsäure	Nicotin
Mersalyl	Pethidin
Methotrexat	Procain
Nitrofurantoin	Santochin
Penicillin	Thiamin
Phenobarbital	Tricyclische Antidepressiva
Phenolrot	Trimethoprim
Phenylbutazon	
Probenecid	
Salicylsäure	
Sulfonamide	

vorgang auch die renale Clearance.

»Saure« Arzneimittel (z.B. Salicylate) mit einem  $pK_a$ -Wert zwischen 3 und 6 werden von pH-Urinschwankungen stark in ihrer Dissoziation beeinflusst, während Substanzen mit einem  $pK_a$ -Wert unter 2 bei allen pH-Werten des Urins bereits hauptsächlich ionisiert vorliegen.

Für »basische« Arzneimittel (z.B. Amfetamine) mit  $pK_a$ -Werten zwischen 7,5 und 10,5 haben pH-Verschiebungen im Urin den größten Effekt auf die Reabsorption.

Im Falle einer Barbituratvergiftung wird deshalb durch Alkalisierung des Urins die normalerweise stattfindende Reabsorption verhindert, was zu einer schnelleren Elimination führt. Im alkalisierten Urin findet auch eine schnellere Elimination von Sulfonamiden statt, während bei stärker saurem Urin z.B. Pethidin und Morphin rascher eliminiert werden (weitere Beispiele siehe Tab. 5).

Die renale Elimination ist vom renalen Blutfluss, der weitgehend einer Autoregulation unterliegt, und von der Nierenfunktion abhängig, die am besten durch die Kreatininclearance charakterisiert wird. Diese wird aus der Kreatininausscheidung über 24 Stunden und dem Serumkreatininwert zum mittleren Zeitpunkt ( $t_{mp}$ ) der Urinsammelperiode berechnet:

$$CL_{KR} \text{ (ml/min)} = \frac{Ae \text{ (Menge / Zeiteinheit)}}{C_{Plasma}}$$

Diese Formel kann auch zur Berechnung der renalen  $CL$  von Arzneimitteln angewendet werden. Meistens wird diese jedoch aus der Beziehung  $CL_R = Ae / AUC$  berechnet, wobei  $Ae$  und  $AUC$  jeweils für die identische Zeitperiode bestimmt werden müssen.

Die glomeruläre Filtrationsrate ( $GFR$ ) kann mit einer Testdosis Inulin ermittelt werden und liegt für einen jungen, gesunden und 70 kg schweren Probanden bei 120 ml/min. Der renale Plasmafluss wird mit p-Aminohippursäure bestimmt und beträgt etwa 650 ml/min (für Blut 1100 ml/min).

Da in den Glomeruli nur die ungebundenen Arzneimittelmoleküle ( $f_u = C_u / C$ ) filtriert werden können, muss dies entsprechend berücksichtigt werden:

$$CL_R = \frac{GFR \cdot C_u}{C} = f_u \cdot GFR$$

Aus dieser Beziehung kann auch erkannt werden, ob neben der Filtration noch eine Sekretion ( $CL_R > f_u \cdot GFR$ ) oder eine Reabsorption ( $CL_R < f_u \cdot GFR$ ) bei der renalen Elimination des Arzneimittels stattfindet.

Neben dem Blut steht auch der gesammelte Urin für pharmakokinetische Berech-

nungen zur Verfügung und manchmal ist es einfacher, die Konzentration eines Arzneimittels darin zu messen. Dieser Ausscheidungsprozess läuft wieder nach den gleichen mathematischen Gesetzmäßigkeiten ab. Die Menge, die aus dem Körper eliminiert wird, erscheint im Urin wieder.

$$-\frac{dA}{dt} = \frac{dAe}{dt} = k_{el}C(0)V, \quad \text{da } A = C(0)V \quad (41)$$

Die Lösung dieser Differenzialgleichung ergibt:

$$Ae = C(0)V(1 - e^{-k_{el}t}) \quad (42)$$

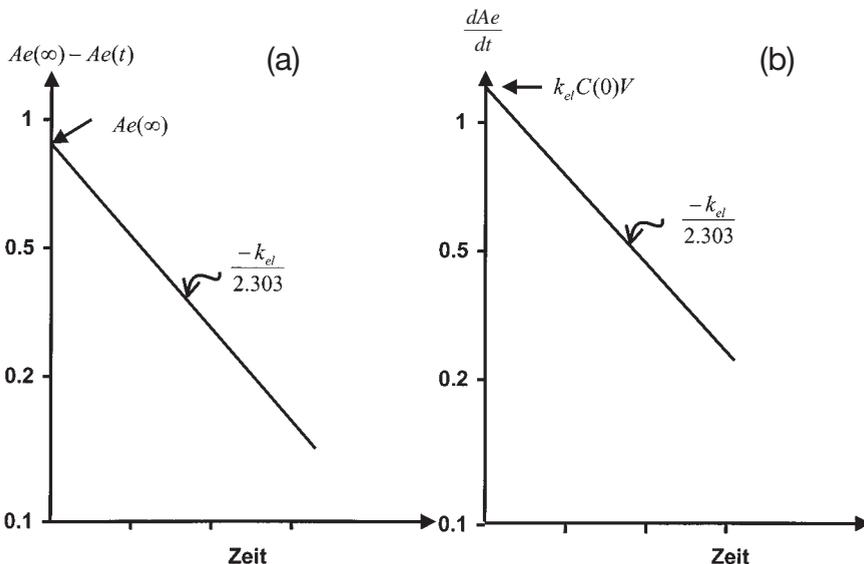
Zum Zeitpunkt unendlich ( $t = \infty$ ) ist die gesamte Arzneimittelmenge (Dosis), die zum Zeitpunkt  $t = 0$  im Organismus, d.h. im hypothetischen Verteilungsraum  $V$  war, ausgeschieden.

$Ae = C(0)V$ , und für jeden Zeitpunkt  $t$  ergibt sich dann:

$$Ae(t) = Ae(\infty) (1 - e^{-k_{el}t}) \quad (43)$$

Durch Umformung und Logarithmieren kann man auch erhalten:

$$Ae(\infty) - Ae(t) = Ae(\infty) \cdot e^{-k_{el}t}$$



**Abb. 6** ■ Halblogarithmische Darstellung zur Gewinnung der Eliminationskonstanten  $k_{el}$  aus Urindaten. Aus den Steigungen der Geraden lässt sich  $k_{el}$  berechnen. – Links: die so genannte »sigma-minus«-Methode; rechts: die so genannte »rate«-Methode.

$$\log(Ae(\infty) - Ae(t)) = \log Ae(\infty) - \frac{t}{2,303} k_{el} \quad (44)$$

Trägt man nun den Logarithmus von  $Ae(\infty) - Ae(t)$  gegen die Zeit  $t$  auf (halblogarithmisches Papier), so ergibt sich eine Gerade mit der Steigung  $\frac{k_{el}}{2,303}$  und dem Ordinatenabschnitt  $Ae(\infty)$  (Abb. 6a; so genannte »sigma-minus«-Methode).

Zeit [h]	0,5	1	2	3	5	8	12	24	30
C [mg/l]	11,0	7,0	2,9	1,4	0,9	0,7	0,62	0,47	0,38

Eine andere Methode (so genannte »rate«-Methode), um aus Urindaten die Elimi-

Sammelperiode [Tage]	C [mg/l]	Vol. [ml]	Ae [mg]	Ae, kumul. [mg]	$Ae_{\infty} - Ae_t$	$\frac{\Delta Ae}{\Delta t}$
1	121,4	1400	170	170	134	7,08
2	40,0	1450	58	228	76	2,42
3	45,5	880	40	268	36	1,67
4	8,2	2440	20	288	16	0,83
5	6,4	1250	8	296	8	0,33
6	2,4	1250	3	299	5	0,13
			$Ae_{\infty} \text{ ca. } 304$			

nationskonstante zu berechnen, ist ausgehend von Gleichung (41) diese:

$$\log \frac{dAe}{dt} = \log k_{el} C(0)V - \frac{k_{el}}{2,303} t \quad (45)$$

Trägt man jetzt den Logarithmus von  $\frac{dAe}{dt}$ , d.h.  $\log \frac{Ae(2) - Ae(1)}{t_2 - t_1}$  gegen  $t$  auf, so

erhält man wieder eine Gerade mit der Steigung  $-\frac{k_{el}}{2,303}$  und dem Ordinatenabschnitt  $k_{el} C(0)V$  (Abb. 6b).

### Rechenbeispiel 9

Um Aussagen zur renalen Elimination (Clearance) machen zu können, benötigt man Plasma- und Urindaten. Ein Proband erhielt 600 mg eines Arzneistoffes i.v. verabreicht. In Plasma bzw. Urin wurden die folgenden Konzentrationen gemessen.

*Plasmadaten**Urindaten*

Berechnen Sie aus den Plasma- und Urindaten  $t_{1/2}$ ,  $CL$ ,  $CL_R$ .

In der Praxis wird häufig zur Bestimmung der Nierenfunktion der einfach zu bestimmende Serum-Kreatininwert verwendet. Zwischen diesem und  $CL_{KR}$  besteht ein Zusammenhang, der aber nicht linearer Natur ist. Es gibt verschiedene Nomo-gramme (siehe z.B. Abb. 7) bzw. Formeln, die es gestatten, vom Kreatininwert auf die Kreatinin-clearance näherungsweise umzurechnen. Dabei ist zu beachten, dass das Lebensalter, das Körpergewicht sowie das Geschlecht von entscheidender Bedeutung sind. Gleichung (46) gibt die Umrechnungsformel für Männer wieder. Der berechnete Näherungswert für die Kreatinin-clearance bei Frauen beträgt 85 Prozent des entsprechenden Männerwertes:

$$CL_{KR} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{Gewicht}}{72 \cdot \text{Kreatinin (mg/100 ml)}} \quad (46)$$

Für Kinder hat sich die Umrechnungsformel

$$CL_{KR} = \frac{0,55 \cdot \text{Körperlänge}}{\text{Serumkreatinin}} \quad (47)$$

bewährt.

*Rechenbeispiel 10*

Berechnen Sie die Kreatinin-clearance für eine 70-jährige Patientin (60 kg), deren Serumkreatinin ( $C_{KR}$ ) bei 1 mg/dl liegt.

Altersabhängig nimmt z.B. die Clearance für das überwiegend renal eliminierte Digoxin von einem normalen Wert von 85 ml/min bei Patienten mit einem Durchschnittsalter von 77 Jahren auf 53 ml/min ab. Bei Neugeborenen und Säuglingen (bis etwa zwei Monate) hat die Nierenfunktion noch nicht ihre volle Kapazität erreicht; so liegt z.B. die Inulin-clearance (glomeruläre Filtrationsrate =  $GFR$ ) bei etwa 10 ml/min (Erwachsenenwert von 120 ml/min ab fünf Monate) und die p-Aminohippursäure-Clearance (Filtration und tubuläre Sekretion) nur bei etwa 25 ml/min (Erwachsenenwert von 650 ml/min ab sieben Monate). Dies hat zur Folge, dass die renale Elimination um den Faktor 2 bis 3 langsamer abläuft. So

liegt bei bis zu ein Monat alten Babys die  $CL$  von Digoxin bei 53 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup> und bei vier bis sechs Monaten alten Kindern bei 87 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion, sichtbar am Anstieg des Serumkreatinins über 1,5 mg/100 ml, zeigen renal eliminierte Arzneimittel eine verringerte Clearance bzw. verlängerte Halbwertszeit. Im extremen Fall der Anurie wird dann nur noch der Prozentsatz eines Arzneimittels ausgeschieden, der extrarenal eliminiert werden kann. Bei dem Wegfall der Nierenelimination kann teilweise kompensatorisch die Exkretion über die Faeces etwas erhöht werden. Die Zusammenhänge zwischen Nierenfunktion und Elimination wurden am besten und ausführlichsten von Dettli untersucht. Nach ihm gilt auch in Anlehnung an Gleichung (34):

$$k_{el} = k_m + \alpha' \cdot GFR \quad (48)$$

und für die Halbwertszeit

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k_m + \alpha' \cdot GFR} \quad (49)$$

wobei der Proportionalitätsfaktor  $\alpha'$  die renale Elimination des Arzneimittels zur glomerulären Filtrationsgeschwindigkeit ( $GFR$ ) in Beziehung setzt;  $k_m$  kann 0 gesetzt werden, wenn die gesamte Substanz unverändert über die Niere eliminiert wird. Im Falle der Anurie kann dann für teilweise über die Leber eliminierte Arzneimittel  $k_{el} = k_m$  gesetzt werden. Bei Anurie werden z.B. Doxycyclin und Gentamicin nur noch extrarenal eliminiert, was im Falle des hepatisch eliminierten Doxycyclin keine klinischen Konsequenzen hat. Bei den ausschließlich renal eliminierten Aminoglykosiden ist jedoch die Eliminationsgeschwindigkeit sehr gering, was zu einer deutlich verlängerten  $t_{1/2}$  führt (siehe Tab. 6).

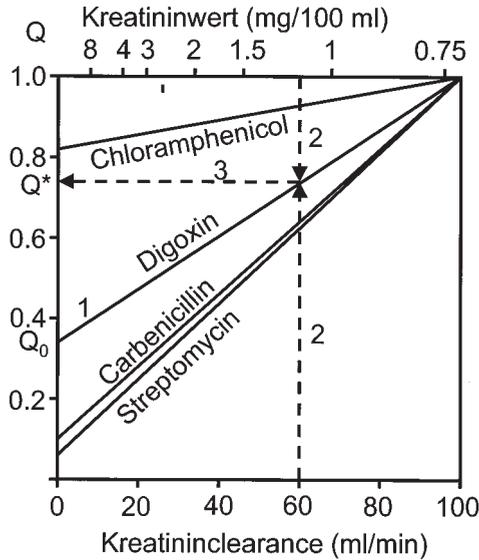
Die in dieser Tabelle für verschiedene Medikamente angegebenen Halbwertszeiten bei Niereninsuffizienz (rechte Spalte) markieren meistens den Endpunkt der Funktionsstörung (Anurie), sie sind also keine festen Größen, sondern ändern sich entsprechend der Nierenfunktion.

Aufgrund der verlangsamten Elimination bei Niereninsuffizienz besteht bei wiederholter Gabe eines Arzneimittels die Gefahr der Arzneimittelkumulation verbunden mit toxischen Nebenwirkungen. Dies kann verhindert werden, wenn die Erhaltungsdosis entsprechend der Funktionsstörung angepasst wird. Dazu gibt es drei Möglichkeiten:

1. Man vergrößert bei normaler Dosis entsprechend das Dosierungsintervall.
2. Bei Penicillinen, Cefalosporinen und Aminoglykosiden wird oft als Erhaltungsdosis die halbe Initialdosis empfohlen und  $\tau$  entsprechend der Formel  $\tau = \frac{t_{1/2}}{Q^*}$  gewählt (Kunin-Regel; Korrekturfaktor  $Q^*$ , siehe Abb. 7).

**Tabelle 6 ■ Eliminationskonstanten und Halbwertszeiten verschiedener Medikamente bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ( $k_{el}$ ) und bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ( $k_m$ )**

Medikamente	$k_{el}(h^{-1})$ (normal)	$k_m(h^{-1})$ (bei Anurie)	$Q_0 = \frac{k_m}{k_{el}}$	$t_{1/2}$ (h)	
				normal	Nieren- insuffizienz
Ampicillin	0,8	0,05	0,12	0,9	10 – 18
Carbenicillin	0,6	0,06	0,1	1 – 1,5	12 – 16
Cefazolin	0,35	0,02	0,06	2,0	30
Cefalexin	0,7	0,03	0,04	1,0	14 – 18
Cefaloridin	0,4	0,03	0,08	1,5	20
Cefalotin	1,4	0,06	0,04	0,7	12
Chloramphenicol	0,3	0,25	0,83	2 – 3	3 – 4
Chlorpropamid	0,02	0,008	0,4	34	80 – 200
Chlortetracyclin	0,1	0,09	0,9	6	7 – 11
Clindamycin	0,25	0,2	0,8	2,5	3 – 5
Cloxacillin	1,2	0,31	0,26	0,6	2
Colistimethat	0,15	0,054	0,35	4,5	10 – 12
Dicloxacillin	0,2	0,6	0,5	0,75	1,5
Digitoxin	0,0047	0,0042	0,88	150	Unverändert
Digoxin	0,02	0,007	0,33	35 – 40	90 – 110
Doxycyclin	0,033	0,03	0,9	15 – 18	18 – 23
Erythromycin	0,5	0,13	0,26	1,4	5 – 6
Gentamicin	0,3	0,01	0,03	2,0	35 – 67
Isoniacid	0,5	0,4	0,8	1,3	
	0,25	0,13	0,5	3,0	
Kanamycin	0,3	0,01	0,03	2,5	65 – 96
Lidocain	0,39	0,36	0,92	1,8	Unverändert
Lincomycin	0,15	0,06	0,4	5	10 – 13
Meticillin	1,4	0,18	0,13	0,5	4
Methyldigoxin	0,017	0,009	0,5	43	80 – 100
Minocyclin	0,041	0,036	0,9	17 – 21	20 – 26
Nafcillin	1,25	0,54	0,43	0,6	1,5
Oxacillin	1,5	0,5	0,33	0,5	1
Oxytetracyclin	0,075	0,014	0,19	9,2	45 – 66
Penicillin G	1,4	0,07	0,05	0,5	7 – 10
Propranolol	0,22	0,16	0,73	3 – 4	Unverändert
Rifampicin	0,25	0,25	1	3	Unverändert
Streptomycin	0,25	0,01	0,04	2,5	52 – 100
Sulfamethoxazol	0,075	0,06	0,8	8 – 10	10 – 12
Tetracycline	0,08	0,01	0,13	8,5	57 – 108
Trimethoprim	0,06	0,03	0,5	9 – 11	20 – 30
Vancomycin	0,12	0,004	0,03	4 – 6	100 – 200



**Abb. 7** ■ Diagramm zur Ermittlung des Korrekturfaktors  $Q^*$ , mit dem entsprechend der Nierenfunktion die individuell angepasste Erhaltungsdosis (bzw. Dosierungsintervall) von renal eliminierten Arzneimitteln berechnet werden kann. (Einzelheiten siehe Text; der Tabelle 6 entnehme man für das Medikament den entsprechenden  $Q_0$ -Wert und folge dann beispielsweise den Schritten 1, 2, 3; modifiziert nach Spring.)

### 3. Bei normalem Dosierungsintervall wird die Erhaltungsdosis reduziert.

Das letztere Vorgehen ist in der Regel vorzuziehen, da dadurch während eines Dosierungsintervalles im Konzentrationsprofil geringere Fluktuationen auftreten.

Den Korrekturfaktor  $Q^*$ , mit dem die normale Dosis multipliziert oder  $\tau$  dividiert werden muss, kann man mit Hilfe des Schemas in Abbildung 7 gewinnen. Dazu muss man den Anteil kennen, der extrarenal eliminiert wird. Diesen Wert erhält man näherungsweise in Prozent, wenn man den Quotienten  $k_m/k_{el} = Q_0$  bildet und mit 100 multipliziert; er kann der Tabelle 6 entnommen werden. Für ein Medikament, das zu 90 Prozent unverändert über die Niere ausgeschieden wird, ergäbe sich ein  $Q_0$ -Wert (linke Ordinate) von 0,1, da 10 Prozent extrarenal eliminiert werden müssen. Zwischen diesem Punkt und der rechten oberen Ecke wird die Verbindungsgerade gezogen. Von dem bekannten Kreatininwert (obere Abszisse) bzw. der Kreatininclearance (untere Abszisse) wird die Senkrechte auf diese Gerade gefällt. Von dem so gewonnenen Schnittpunkt zieht man die Waagrechte zur linken y-Achse und erhält somit den gewünschten Faktor  $Q^*$  (entsprechend der Sequenz 1, 2, 3 in Abbildung 7). Dieser Wert entspricht einer relativen indivi-

duellen Eliminationsgeschwindigkeit. Dieses Vorgehen stellt eine Näherungslösung dar und ist strenggenommen nur gültig, wenn die Kinetik des jeweiligen Arzneimittels sich entsprechend dem offenen Ein-Kompartiment-Modell verhält und die Nierenfunktionsstörung keinen Einfluss auf das Verteilungsvolumen und den Arzneimittelstoffwechsel hat.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wird oft eine Dialysebehandlung bzw. Hämofiltration durchgeführt. Unter diesen Umständen ist die Elimination zum einen abhängig von den Parametern der Dialysiermaschine (z.B.

**Tabelle 7 ■ Arzneimmitteleigenschaften und Dialysierbarkeit**

Eigenschaften	Dialysiercharakteristika
Wasserlöslichkeit	Unlösliche oder fettlösliche Arzneimittel sind nicht dialysierbar, z.B. Glutethimid, das praktisch wasserunlöslich ist.
Proteinbindung	Stark gebundene Substanzen sind schlecht dialysierbar, da Dialyse einen passiven Diffusionsprozess darstellt, z.B. Propranolol, das zu etwa 94 Prozent gebunden ist.
Molekuar Masse	Nur Moleküle mit einer $M_r < 500$ sind leicht dialysierbar, z.B. ist Vancomycin ( $M_r$ von 1800) schlecht dialysierbar.
Arzneimittel mit großem $V$	Sie werden nur langsam dialysiert, da die Hauptmenge des Arzneimittels im Gewebe konzentriert ist, z.B. bringt bei Digoxinintoxikationen ( $V = 500$ l) eine Dialyse nichts.

Flussgeschwindigkeit, Membranpermeabilität, Oberfläche), zum anderen von den Eigenschaften des Arzneimittels (z.B. Polarität, Proteinbindung, Verteilungsvolumen).

Der Begriff »Dialysance«, ähnlich dem Clearance-Ausdruck, beschreibt die Menge an Blut, die vollständig vom Arzneimittel »gereinigt« ist und wird durch folgende Gleichung definiert:

$$CL_D = \frac{Q_D (C_A - C_V)}{C_A} \quad (50)$$

wobei  $Q_D$  den Blutfluss durch die Dialysiermaschine (z.B. künstliche Niere),  $C_A$  die arterielle (in die Dialysiermaschine) und  $C_V$  die venöse (aus der Dialysiermaschine) Blutkonzentration des Arzneimittels darstellen. Die extrakorporale Clearance lässt sich auch berechnen, wenn die während der Dialysedauer ausgeschiedene Menge ( $Ae$ ) und die  $AUC$  aus den Plasmakonzentrationen während dieser Zeitdauer bekannt sind:

$$CL_D = \frac{Ae}{AUC} \quad (51)$$

## AUC

Wenn  $CL_D > 30$  Prozent  $CL$  ist, sollte am Ende der Dialyse die eliminierte Arzneimittelmenge durch eine entsprechende Substitutionsdosis ersetzt werden. Eine hohe Molekularmasse (z.B. Vancomycin  $M_r = 1800$ , Amphotericin = 960), eine starke Proteinbindung (z.B. Warfarin  $f_u = 1$  Prozent, Diazepam  $f_u = 2$  Prozent) sowie ein großes  $V$  (z.B. Digoxin  $V = 500$  l) ermöglichen keine effektive Dialyse der entsprechenden Arzneimittel (siehe auch Tab. 7).

Die tatsächlich ausgeschiedene Menge ( $A_e$ ) ist die entscheidende Größe bei der extrakorporalen Elimination. Sie gibt die Effektivität des angewendeten Dialyse-/Filtrationsverfahrens an und damit auch, ob und gegebenenfalls in welcher Höhe eine Substitutionsdosis nach der Dialyse notwendig ist.

*Rechenbeispiel 11*

*Ein niereninsuffizienter Patient, bei dem aus populationskinetischen Daten eine CL von etwa 3 ml/min und ein scheinbares Verteilungsvolumen von ca. 40 l angenommen werden kann, wird mit einer Phenobarbitalvergiftung in die Klinik eingeliefert. Wie lange muss dialysiert werden (Dialysance 60 ml/min), damit 50*

**Tabelle 8 ■ Medikamente, von denen biologisch-aktive Metaboliten bekannt sind und deren Wirkung therapeutisch genutzt werden kann**

Medikament	Metabolit	Pharmakologische Wirkung des Metaboliten
Phenacetin	Paracetamol	Analgetisch
Allopurinol	Oxipurinol	Erniedrigt Harnsäurespiegel
Amitriptylin	Desmethyramitriptylin	Sedativ, antidepressiv
Imipramin	Desmethylimipramin	Sedativ, antidepressiv
Carbamazepin	Carbamazepin-10,11-epoxid	Antikonvulsiv
Codein	Morphin	Analgetisch
Morphin	Morphin-6-Glukuronid	Analgetisch
Diazepam	Desmethyldiazepam, Oxazepam, Temazepam	Sedativ, anxiolytisch
Digitoxin	Digoxin	Kardioaktiv
$\beta$ -Methyldigoxin	Digoxin	Kardioaktiv
Acetyldigoxin	Digoxin	Kardioaktiv
Phenylbutazon	Oxyphenbutazon	Antirheumatisch
Primidon	Phenobarbital	Antikonvulsiv
Chloralhydrat	Trichlorethanol	Hypnotisch

Prozent der Arzneimittelmenge aus dem Körper ( $f_D \hat{=} 0,5$ ) entfernt sind?

### 4.3 ■ Hepatische Elimination (Metabolismus)

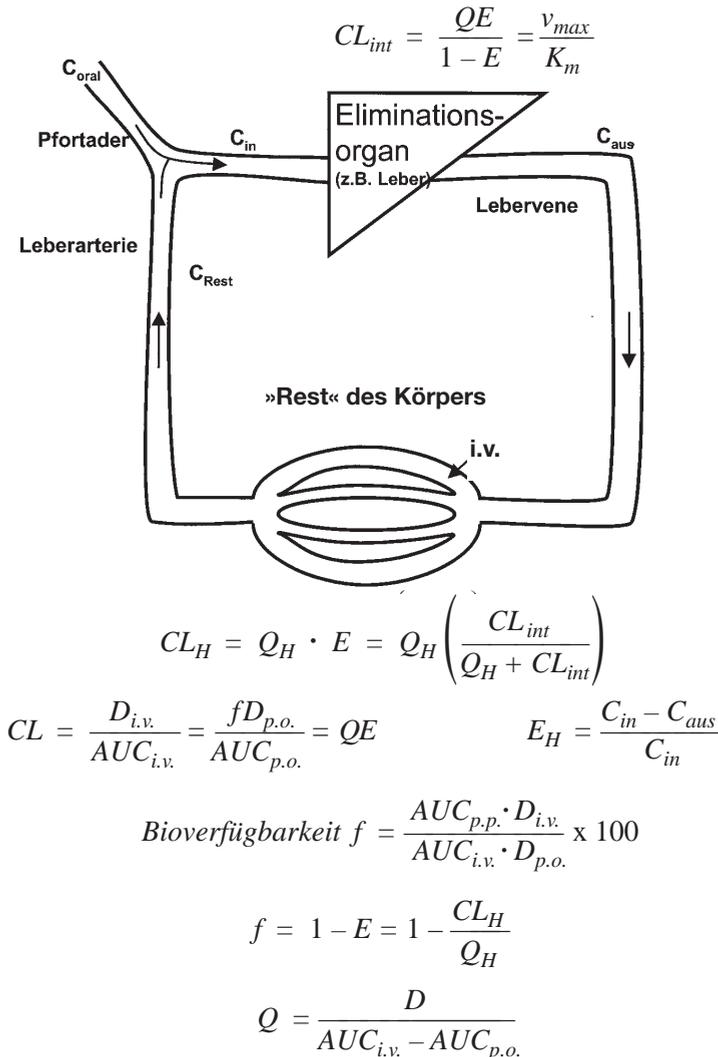
Meistens findet die Verstoffwechslung (Biotransformation) von lipophilen Arznei-mitteln zu wasserlöslicheren Metaboliten in den Leberzellen (Hepatozyten) statt. In den subzellulären Strukturen des glatten endoplasmatischen Reticulums (so ge-nannte Mikrosomenfraktion nach Differentialzentrifugation eines Leberzellhomo-genats) laufen dabei verschiedene Reaktionen ab, die in zwei Hauptkategorien unterteilt werden:

1. Nichtsynthetische Phase-I-Reaktionen: Sie schließen die Oxidation, Hydroxylierung, Reduktion, Hydrolyse, Desaminierung und Dealkylierung von Arznei-stoffen ein.
2. Synthetische Phase-II-Reaktionen: Sie stellen die Konjugation (Kopplung) von Substanzen mit Glukuronsäure, Schwefelsäure und Glycin sowie die Übertragung von Methyl- und Acetylgruppen dar.

Die Reaktionen der Phase I ermöglichen es oft erst, dass durch die Schaffung reaktionsfähiger Gruppen, besonders Hydroxylgruppen, kopplungsfähige Substanzen entstehen, die dann durch eine Konjugation genügend wasserlöslich und damit ausscheidungsfähig werden. Während durch die Konjugation fast immer die biologische Wirkung verlorenght, zeigen Metaboliten, die bei Phase-I-Reaktionen entstehen, manchmal noch eine biologische Wirksamkeit. Beispiele für biologisch-aktive Metaboliten sind in Tabelle 8 aufgeführt. Die so genannten Cytochrom P450 (CYP)-abhängigen Monooxygenasen, welche ziemlich unspezifisch sowohl endogene Substanzen (z.B. Hormone, Steroide, Gallensäuren) wie auch die verschiedensten Medikamente hydroxylieren, haben für die Biotransformation eine große Bedeutung. Für den Ablauf der oxidativen Reaktionen ist reduziertes Nicotinamid-adenin-dinukleotidphosphat (NADPH), Sauerstoff und Cytochrom P450 erforderlich. Dieses oft noch als mischfunktionell bezeichnete Oxidasesystem wird von genetischen Parametern kontrolliert und ist durch viele Faktoren veränderbar.

Die hepatische Elimination kann durch Beeinflussung der mikrosomalen Leberenzyme verlangsamt und beschleunigt werden. Eine Beeinträchtigung der Elimination kann auftreten, wenn mehrere Arzneimittel gleichzeitig um die Enzymkapazität konkurrieren bzw. bei einer hohen Dosis diese Kapazität abgesättigt ist. Bei hohen Phenytoindosen wird seine eigene Elimination verlangsamt (nichtlineare Pharmakokinetik), was auch durch gleichzeitige Gabe von Sultiam, Cimetidin oder Dicoumarolderivaten geschehen kann. Im Gegensatz dazu können verschiedene Substanzen über eine Stimulierung der Proteinbiosynthese auch vermehrt mikrosomale Enzyme bilden. Dieser als Induktion bezeichnete Vorgang führt zu einer

beschleunigten Elimination. Die bekanntesten Induktoren sind Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin, Glutethimid, Steroide, das Insektizid DDT und polyzyklische Kohlenwasserstoffe (z.B. auch bei Inhalation von Zigarettenrauch). Durch die beschleunigte Elimination lässt sich die Toleranzentwicklung bei Schlafmittelabusus mit Barbituraten teilweise erklären. Durch Induktion können nicht nur Arzneimittel (z.B. Digitoxin, Salicylate, Dicoumarole), sondern auch endogene Substanzen (z.B. Bilirubin, Hormone) schneller eliminiert werden.



**Abb. 8** ■ Das physiologische Clearancekonzept mit den wichtigsten pharmakokinetischen Formeln. Die intrinsische Clearance ( $CL_{int}$ ) charakterisiert die maximale Fähigkeit der Leber Arzneimittel irreversibel aus dem Blut zu entfernen.

Da die Induktion auf einer vermehrten Synthese von Enzymen beruht, wird bei Gabe eines Induktors bis zum Erreichen des vollen stoffwechselbeschleunigenden Effektes ein gewisser Zeitraum vergehen. Umgekehrt wird auch nach Absetzen einer induzierend wirkenden Substanz einige Zeit verstreichen, bis die Ausgangsstoffwechsellaage wieder erreicht ist. Dieser Zeitverlauf des Induktionsgeschehens kann ebenfalls durch eine Halbwertszeit charakterisiert werden, die individuell zwischen ein und drei Tagen liegt, d.h. nach fünf Tagen bis zwei Wochen ( $= 5 \times t_{1/2}$ ) ist der maximal erreichbare Effekt erzielt bzw. etwa zwei Tage nach Abwesenheit eines Induktors ist die induktionsbedingte Zunahme des Stoffwechsels wieder um 50 Prozent abgefallen, wobei noch die eigene  $t_{1/2}$  des Induktors, welche seine Anwesenheit im Körper determiniert, berücksichtigt werden muss.

Das renale Clearanceprinzip (siehe S. 46) kann auch auf die hepatische Elimination übertragen werden. Betrachtet man den Clearancevorgang von der physiologischen Seite (siehe Abb. 8), so ist er abhängig von der Organperfusion (Leberblutfluss  $Q_H$ ) und von dem arteriellen-venösen Konzentrationsunterschied dieses Organes:

$$CL_H = Q_H \cdot \left( \frac{C_{\text{arteriell}} - C_{\text{venös}}}{C_{\text{arteriell}}} \right) = Q_H \cdot E$$

Der Extraktionsquotient  $E$  (berechenbar als Konzentrationsgradient über dem eliminierenden Organ) stellt dabei ein Maß für die Stoffwechselleistung der mikrosomalen Enzyme dar.

Für die physiologische Interpretation sollten vorzugsweise Konzentrationen und Clearance für das Blut angegeben werden, denn dieses stellt das Transportmittel dar und nicht das Plasma. Entsprechend der hepatischen Perfusion, mit der das zu metabolisierende Medikament in die Leber befördert wird ( $Q_H$ ), und der Stoffwechselkapazität ( $E$ ) der Leberenzyme, hängt  $CL_H$  als Produkt von  $Q_H$  und  $E$  von beiden Faktoren ab. Beide Parameter sind teilweise voneinander abhängig. Betrachtet man die Leber als ein dynamisches System, so wird man verstehen, dass bei langsamer Perfusion ein längerer Kontakt zwischen dem Blut und den Hepatozyten besteht, was eine bessere Extraktion des Blutes vom Arzneimittel durch die Enzyme ermöglicht. Bei verringertem Leberblutfluss kann sich also  $E$  etwas vergrößern. Dieser Effekt kann teilweise die Abnahme von  $CL_H$  aufgrund des verringerten  $Q_H$  kompensieren.

Basierend auf einer durchschnittlichen Leberdurchblutung von etwa 1500 ml/min (normale Schwankungsbreite 0,5 bis 2,5 l/min) werden zwei hepatische Eliminationstypen unterschieden:

1. Arzneimittel mit hoher hepatischer Clearance ( $> 1000$  ml/min) zeigen eine hauptsächlich von der Leberdurchblutung abhängige Elimination (perfusionlimitierte Clearance); der Extraktionsquotient ist dann  $> 0,7$  (Beispiele: Chlor-

methiazol, Dihydroergotamin, Lidocain, Metoprolol, Pentazocin, Propranolol, Verapamil).

2. Arzneimittel mit geringer hepatischer Clearance ( $< 300$  ml/min) besitzen eine perfusionsunabhängige Clearance; hier spielt die Kapazität der Leberenzyme (Extraktionsquotient  $< 0,2$ ) eine limitierende Rolle (Beispiele: Diazepam, Digitoxin, Indometacin, Theophyllin, Tolbutamid, Valproinsäure).

Für Zahlenwerte zwischen diesen Grenzen ist die Clearance teilweise perfusionsabhängig (Beispiele: Allopurinol, Chinidin, Chlorpromazin, Fentanyl, Ketanserin, Midazolam, Triamteren).

Für stark plasmaproteingebundene Arzneimittel ( $> 90$  Prozent) bestimmt häufig die freie (ungebundene) Arzneimittelfraktion ( $f_u$ ) die Clearance, und man spricht dann von einer restriktiven Elimination (Beispiele: Diazepam, Phenytoin, Warfarin):

$$CL_H = Q_H \left( \frac{f_u CL_{int}}{Q_H + f_u CL_{int}} \right) \quad (52)$$

$$\text{mit } CL_{int} = \frac{QE}{1 - E}$$

wobei die intrinsische Clearance  $CL_{int}$  die maximale Fähigkeit (ohne jegliche Perfusionsbeschränkungen) der Leber bezeichnet, irreversibel das Arzneimittel aus dem Blut zu entfernen. Unter der Voraussetzung  $CL_{int} \cdot f_u \ll Q$  vereinfacht sich der obige Ausdruck zu:

$$CL_H = CL_{int} \cdot f_u \quad (53)$$

Somit ist  $CL$  direkt proportional  $f_u$ . Die Beeinflussung der Clearance durch die Plasmaproteinbindung kann eliminiert werden, wenn die Clearance für den freien Arzneimittelanteil ( $CL_u$ ) nach der Formel

$$CL_u = \frac{CL}{f_u} \quad (54)$$

berechnet wird.

Im Gegensatz dazu kann beim so genannten nichtrestriktiven Eliminationstyp sowohl der freie als auch der gebundene Anteil eines Arzneimittels von den Leberenzymen abgebaut werden (z.B. Propranolol, Lidocain). Meistens handelt es sich dabei um Substanzen mit hoher  $CL$  ( $> 800$  ml/min). Unter der Voraussetzung, dass dann  $CL_{int} \cdot f_u \gg Q$  ist, vereinfacht sich die Berechnung von  $CL$  zu  $CL \approx Q$ , d.h. die  $CL$  ist nur von der Durchblutung des Eliminationsorgans abhängig und das Ausmaß der Plasmaeiweißbindung ist ohne Bedeutung.

**Tabelle 9 ■ Pathophysiologische Veränderungen bei verschiedenen Lebererkrankungen**

Leberfunktionsstörungen		Leberblutfluss	Leberzellmasse	Hepatozytenfunktion
Zirrhose	moderat (Child A/B)	↓	↔ ↑	↔
	schwer (Child B/C)	↓↓	↓ ↔	↓
Virushepatitis		↔ ↑	↔ ↓	↓
Alkoholische Hepatitis		↔ ↓	↑ ↔ ↓	↓

Da die Leberdurchblutung etwa 25 Prozent des Herzzeitvolumens ausmacht, kann bei Herzinsuffizienz die hepatische Elimination mancher Medikamente verlangsamt sein (z.B. Lidocain, Theophyllin).

Bei der Beurteilung, ob Leberkrankheiten die hepatische Elimination des Arzneimittels beeinflussen, muss man sowohl vonseiten des Patienten als auch vonseiten des eingesetzten Arzneistoffes bestimmte Faktoren bzw. Kriterien berücksichtigen. Die Diagnose und der Schweregrad des manchmal reversiblen Krankheitszustandes muss klar definiert sein; Rauchgewohnheiten, Ernährungszustand, die Co-medikation, Begleiterkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz), Alter und Geschlecht des Patienten sind einflussreiche Determinanten des Arzneistoffwechsels. Von der Arzneimittelseite spielen das Ausmaß der Proteinbindung (oft erniedrigt bei Leberkrankheiten) und die pharmakokinetische Charakteristik des Arzneimittels eine wichtige Rolle bei der Entscheidung, ob und in welchem Ausmaß ein Medikament bei Leberkrankheiten niedriger dosiert werden muss. Aufgrund dieser zahlreichen und oft störenden Einflussgrößen ist es nicht immer einfach, den Effekt der Leberfunktionsstörung per se klar von den anderen Faktoren zu differenzieren.

Bei Leberfunktionsstörungen können verschiedene pathophysiologischen Veränderungen auftreten (siehe Tab. 9). Beispielsweise wird durch intra- und extrahepatische Shunts  $Q_H$  erniedrigt, was bei High-clearance-Arzneimitteln zu einem starken Anstieg der Bioverfügbarkeit führt (siehe S. 67). Da Hepatozytenfunktion und Leberzellmasse bei chronischen Leberfunktionsstörungen reduziert sein können (Abnahme von  $E$ ), wird gleichermaßen  $CL$  abnehmen.

Es wurde schon erwähnt, dass Patienten mit Lebererkrankungen oft mehrere Medikamente gleichzeitig erhalten, welche möglicherweise die Leberfunktion durch Hemmung oder Induktion der arzneimittelabbauenden Enzyme verändern können – z.B. wird durch Phenobarbital und andere Antikonvulsiva der Arzneistoffwechsel beschleunigt bzw. durch Cimetidin gehemmt. Bei Patienten mit Leberkrankheiten kann dies dazu führen, dass der Effekt der Funktionsstörung

**Tabelle 10 ■ Arzneimittel, die bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nach einmaliger Dosis verlangsamt eliminiert werden**

Medikament	Kontrollwerte		Patienten mit Lebererkrankungen	
	$t_{1/2}$ (h)	$CL$ (ml/min)	$t_{1/2}$ (h)	$CL$ (ml/min)
Amobarbital	21	92	39	41
Antipyrin	12,0	122	26,5	46
Brotizolam	6,9	64 (612) *	12,8	45 (380) *
Chlordiazepoxid	7 – 19	15	35 – 100	7
Clindamycin	3,4	–	4,5	–
Desmethyldiazepam	50,9	11,3	108,2	4,6
Diazepam	46,6	26,6	105,6	13,8
Hexobarbital	–	260	–	105
Isoniazid	3,2	–	6,7	–
Lidocain	1,8	703	4,9	419
Meprobamat	12,6	–	24,3	–
Nitrazepam	31	63 (427) *	31	59 (320) *
Pethidin	3,3	1300	7	655
Paracetamol	2,9	–	7,2	–
Phenobarbital	86	–	104	–
Phenylbutazon	78	–	100	–
Propranolol	2,9	920	20,9	364
Rifampicin	2,8	–	5,4	–
Theophyllin	9,2	58	30,0	27
Valproinsäure	12,2	7,8	18,9	8,9

\* = Werte in Klammern  $CL_u$ .

durch die Comedikation überdeckt wird und ein normaler Arzneistoffwechsel vorgetäuscht wird.

Die Rauchgewohnheiten und der Ernährungszustand des Patienten sollten ebenfalls berücksichtigt werden, da Raucher eine beschleunigte hepatische **A r z n e i m i t t e l**-elimination aufweisen können und unterernährte Patienten eine verkürzte  $t_{1/2}$  des Modellarzneimittels Antipyrin besitzen.

Bei stark an Plasmaeiweiße gebundenen Arzneimitteln mit niedriger  $CL$  kann die hepatische Elimination durch diese Bindung determiniert sein. Da bei Leberkrankheiten die Plasmaproteinbindung von vielen Medikamenten erniedrigt ist, muss dies bei der Berechnung von  $CL$  berücksichtigt werden, damit die Stoffwechselschädigung erkannt wird, wie z.B. bei Valproinsäure, Brotizolam oder Nitrazepam, bzw. dass man bei akuter Virushepatitis fälschlicherweise nicht einen

beschleunigten Stoffwechsel annimmt (z.B. bei Tolbutamid, Phenytoin).

Diese akute Leberkrankheit wirft auch die Frage der Reversibilität der Funktionsstörung auf. Nach Abklingen einer akuten Virushepatitis scheint sich die veränderte Pharmakokinetik wieder den Kontrollwerten zu nähern. Longitudinale Untersuchungen mit Pethidin bei Patienten mit Virushepatitis zum Zeitpunkt der akuten Erkrankung und nach »recovery« zeigten ebenfalls eine beeinträchtigte bzw. normalisierte Elimination. Intraindividuelle Vergleiche unter ähnlichen Versuchsbedingungen deuten darauf hin, dass die verlangsamte Diazepamelimination bei Patienten mit akuter Virushepatitis sich langsamer wieder den Kontrollwerten nähert als klinische Laborparameter, wie z.B. Bilirubin, Transaminasen oder Serumalbumin.

Zahlreiche Medikamente, die durch oxidative Phase-I-Reaktionen abgebaut werden, zeigen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine verlangsamte Elimination (Beispiele siehe Tab. 10). Im Gegensatz dazu scheint die Glukuronidierung bei diesen Patienten nicht beeinträchtigt zu sein, denn mit einer Ausnahme (Zomepirac) wiesen alle bis jetzt untersuchten Medikamente (z.B. Lorazepam, Oxazepam, Temazepam, Morphin, Phenprocoumon, Carprofen) eine normale Elimination auf. Dem gegebenenfalls beeinträchtigten Stoffwechsel sollte durch eine entsprechende Dosisreduktion Rechnung getragen werden.

Mit dem Lebensalter ändert sich nicht nur die relative und absolute Größe der Leber, sondern auch die Aktivität und Kapazität der arzneimittelabbauenden Enzyme. Neugeborene zeigen in der Regel eine langsamere Elimination, während bei Kleinkindern und Heranwachsenden gegenüber Erwachsenen sogar eine gesteigerte metabolische Aktivität vorliegt. So zeigt z.B. Theophyllin bei Kindern eine  $CL$  von 87 ml/h/kg, während dieser Parameter für Erwachsene bei 57 ml/h/kg liegt. Bei geriatrischen Patienten wurde für manche Substanzen (z.B. Chlorzepoxid, Lidocain) eine verlangsamte Elimination gefunden, während Phenytoin sogar schneller geclart werden soll. Mit dem Modellarzneimittel Antipyrin wurde auch über eine verlängerte  $t_{1/2}$  berichtet. Berücksichtigt man jedoch dabei Rauchgewohnheiten und den Ernährungsstatus und gleicht den vielfach beobachteten Vitaminmangel aus, so ergibt sich keine signifikante Beeinträchtigung der Antipyrinelimination. Dies verdeutlicht den komplexen und uneinheitlichen Einfluss des Alters auf die Disposition von Arzneimitteln.

Zu beachten ist bei diesen Altersstudien einerseits auch, ob es sich bei den alten Personen um geriatrische Patienten mit normalerweise verschiedenen Erkrankungen (plus Arzneimitteln) oder um gesunde Versuchspersonen handelt, andererseits muss zwischen Veränderungen von  $t_{1/2}$  (abhängig von Elimination und Verteilung!) und  $CL$  unterschieden werden. Zwei Beispiele sollen dies verdeutlichen: Diazepam zeigt im Alter eine um den Faktor 2 bis 3 verlängerte  $t_{1/2}$ , was

aber auf einem vergrößerten  $V_{SS}$  bzw.  $V_C$  beruht. Nitrazepam wird nur bei kranken, immobilisierten Patienten verlangsamt eliminiert, nicht jedoch bei gesunden alten Personen.

Die enzymatische Stoffwechselleistung der Leber wird auch genetisch bestimmt, denn eineiige Zwillinge zeigen im Gegensatz zu zweieiigen Zwillingen fast identische Halbwertszeiten. Für Arzneimittel, die überwiegend acetyliert werden (z.B. INH, bestimmte Sulfonamide), konnten zwei genetisch determinierte und deutlich voneinander zu unterscheidende Patientenkollektive gefunden werden. Entsprechend der nicht normal verteilten Biotransformationsgeschwindigkeit kann man einen schnellen und langsamen Acetylierungsphänotyp unterscheiden (siehe dazu auch S. 69).

Lebensgewohnheiten und Umwelteinflüsse können einen entscheidenden Effekt ausüben. Antipyrin zeigt z.B. bei Rauchern eine um etwa ein Viertel verkürzte  $t_{1/2}$ , und die Elimination des Analgetikums Phenacetin zeigt in Abhängigkeit von der verwendeten Diät (normale oder gegrillte Kost) ebenfalls eine unterschiedliche Geschwindigkeit.

## 4.4 ■ Präsystemische Elimination und Bioverfügbarkeit

### 4.4.1 ■ Präsystemische Elimination

Eine wichtige Besonderheit der Elimination kann bei peroraler Applikation von bestimmten Arzneimitteln auftreten. Der im Magen-Darm-Trakt resorbierte Arzneimittelanteil kann unter Umständen vor Erreichen der systemischen Zirkulation bereits von arzneimittelabbauenden Enzymen in der Dünndarmmukosa und/oder anschließend bei der ersten Passage durch die Leber abgebaut (siehe Abb. 10) und damit definitionsgemäß eliminiert werden (präsystemische Elimination).

Da der Leber eine große Bedeutung bei der präsystemischen Elimination zukommt, soll am Beispiel des hepatischen First-pass-Effektes diese Eliminationsbesonderheit abgehandelt werden. Mit dem Blutstrom erreicht das aus dem Magen-Darm-Kanal absorbierte Arzneimittel über das Pfortadersystem die Leber, wo es entsprechend den enzymatischen Aktivitäten und Kapazitäten verstoffwechselt wird. Die verschiedenen Stoffwechselreaktionen werden am besten durch die intrinsische Clearance charakterisiert. Es gelten dabei folgende kinetische Zusammenhänge (siehe auch Abb. 8):

$$CL_{\text{int}} = \frac{\text{orale Dosis}}{AUC} = \frac{v_{\text{max}}}{K_m} = \frac{Q_H \cdot E}{1 - E} \quad (55)$$

Ist die Bioverfügbarkeit  $f$  bekannt, so kann man die bekannte  $CL$  auch anders ausdrücken:

$$CL = \frac{f \cdot D_{p.o.}}{AUC} \quad (35)$$

Durch Gegenüberstellung von (55) und (35) sowie unter Verwendung von  $CL = Q_H \cdot E$  erhält man folgende Beziehungen:

$$\frac{CL}{f} = CL_{\text{int}} = \frac{Q_H \cdot E}{f} = \frac{Q_H \cdot E}{1 - E} \quad (56)$$

Löst man die Gleichung

$$CL_{\text{int}} = \frac{Q_H \cdot E}{1 - E}$$

nach  $E$  auf, ergibt sich für

**Tabelle 11 ■ Arzneimittel mit präsystemischer Elimination**

Substanz	Gastrointestinal	Hepatisch	Bemerkungen
Acetylsalicylsäure	+	+	Dosisabhängig
Salicylamid	+	+	Dosisabhängig
5-Aminosalicylsäure	+	+	Dosisabhängig
Isoproterenol	+	+	Abbau in Lunge
L-Dopa	+		Dosisabhängig
Methyldigoxin	+		
Estradiol, Estriol	+	+	Jejunumschleife
Flurazepam, Flunitrazepam	+	+	
Hydralazin		+	
Imipramin		+	
Isosorbiddinitrat		+	
Lidocain		+	
Propranolol, Alprenolol		+	Dosisabhängig
Metoprolol, Oxprenolol		+	Dosisabhängig
Medazepam		+	
Nitroglycerin		+	
Norfefefrin		+	
Nortriptylin		+	
Pentazocin		+	
Pethidin		+	
Phenacetin		+	Dosisabhängig
Propoxyphen		+	Dosisabhängig
Lorcainid		+	Dosisabhängig
Midazolam	+	+	(Dosisabhängig)
Verapamil	+	+	

$$E = \frac{CL_{\text{int}}}{Q_H + CL_{\text{int}}} \quad (57)$$

Entsprechend dem Extraktionsquotienten  $E$  wird aus dem die Leber durchströmenden Blut ein bestimmter Anteil des Arzneimittels der systemischen Zirkulation entzogen, sodass sich die Bioverfügbarkeit auch ausdrücken lässt als  $f = 1 - E$ .

### Rechenbeispiel 12

Aus dem Datensatz von Beispiel 4 (siehe S. 20) hatten sich für Famotidin folgende kinetischen Parameter ergeben:

Plasma  $CL = 227,5 \text{ ml/min}$ ; da etwa 70 Prozent ( $A_e$ ) dieses Arzneimittels in unveränderter Form im Urin wiedergefunden werden, errechnet sich  $CL_R$  zu ca.  $160 \text{ ml/min}$ . Des Weiteren ist bekannt, dass für die hepatische Durchblutung ein Mittelwert von  $1500 \text{ ml/min}$  (mittlerer Plasmafluss  $Q_H$   $800 \text{ ml/min}$ ) angenommen werden kann.

Berechnen Sie die theoretisch mögliche (maximale) systemische Bioverfügbarkeit  $f$  und den hepatischen Extraktionsquotienten  $E$ .

Die beschriebenen Formeln basieren auf linearer Kinetik, d.h. die Konzentration im Blut ist proportional der Dosis. Jedoch zeigen einige Substanzen einen dosisabhängigen First-pass-Effekt, z.B. Propranolol, Metoprolol, Lorcaïnol oder Phenacetin. Dies kommt durch Sättigung der Stoffwechselwege in der Leber zustande.

Im Gastrointestinaltrakt (Darmmukosa; siehe S. 71) kann es ebenfalls bereits zu einer präsystemischen Elimination kommen. Die intestinale Clearance wird durch den mesenterischen Blutfluss, die intrinsische Clearance des Gewebes und die Bindung des Arzneimittels an Plasma- und Gewebeproteine bestimmt. Zusätzlich hat noch der Transfer durch den Magen-Darm-Kanal (Permeabilität, Oberfläche) Bedeutung. Beispielsweise wird  $\beta$ -Methyldigoxin nur zu acht Prozent nach i.v.-Gabe metabolisiert, jedoch beträgt nach oraler Gabe die präsystemische Extraktion 20 Prozent. Die relativen Rollen der Darmwand und des intestinalen Inhalts sind dabei jedoch noch unklar. L-Dopa wird nicht von der Leber metabolisiert, jedoch gibt es eine signifikante präsystemische Elimination, die auf Säurehydrolyse, bakteriellen Abbau und intestinalen Stoffwechsel zurückgeführt werden konnte. Eine präabsorptive Elimination kommt durch die Darmflora zustande, welche hydrolytische, reduktive und Spaltungsreaktionen durchführen kann.

Nach intravenöser und per inhalationem Applikation passiert das Arzneimittel erst die Lunge, ehe es der systemischen Zirkulation zur Verfügung steht. Verschiedene Reaktionen können zum Abbau von Aminen, Peptiden, Fettsäuren, Nukleotiden und Steroiden in der Lunge führen; z.B. wird Noradrenalin, jedoch nicht Adrenalin inaktiviert; Angiotensin I wird zum aktiven Angiotensin II umgebaut; geringe

Mengen von Methadon werden von der isolierten perfundierten Kaninchenlunge verstoffwechselt; Isoproterenol wird präabsorptiv zu 3-0-Methylisoproterenol inaktiviert.

Die präsystemische Elimination hat besonders für Arzneimittel mit einer hohen Clearance (siehe Tab. 11) Konsequenzen für die Bioverfügbarkeit. Bei ihnen muss dann die orale Dosis entsprechend höher als die intravenöse gewählt werden, um den gleichen Effekt zu erreichen.

#### 4.4.2 ■ Bioverfügbarkeit

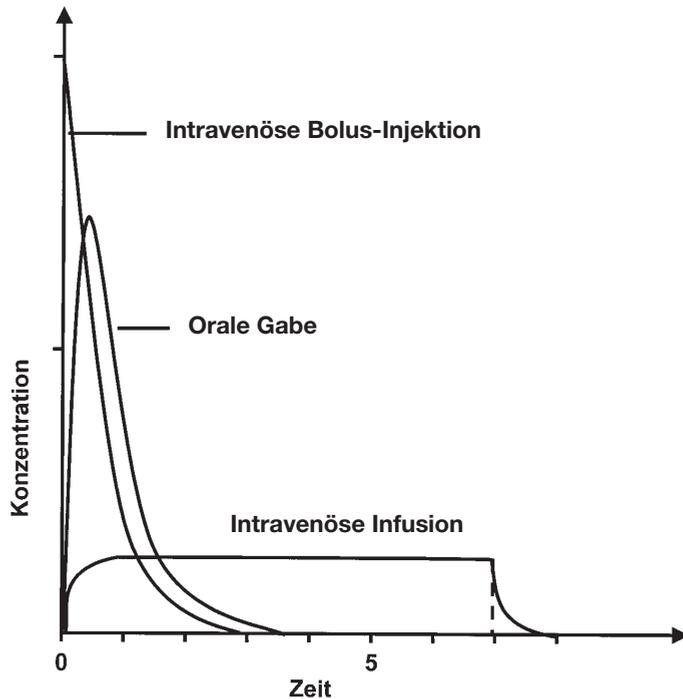
Die Bioverfügbarkeit ist eine Kenngröße für konfektionierte Arzneimittel, nicht dagegen für Arzneistoffe. Sie wird bestimmt durch die galenische Zubereitung, durch die Löslichkeitseigenschaften und Resorbierbarkeit des Wirkstoffes im Organismus sowie durch die äußeren Umstände, unter denen die experimentellen Messungen erfolgen. Demnach ist die biologische Verfügbarkeit eine komplexe Größe, die nicht als absolute oder fixe Kenngröße für eine Arzneyspezialität angesehen werden kann. Sie gilt nur für die Voraussetzungen, unter denen sie gemessen wurde. Nach den Richtlinien der amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) ist sie wie folgt definiert: »Bioavailability means the rate and extent to which the active drug ingredient or therapeutic moiety is absorbed from a drug product and becomes available at the site of drug action.«

Demnach beinhaltet die Bioverfügbarkeit die Geschwindigkeit und das Ausmaß mit denen der Wirkstoff oder der therapeutische Wirkstoffanteil aus seiner pharmazeutischen Form absorbiert wird und am Wirkort vorliegt bzw. aus einer pharmazeutischen Form in den systemischen Kreislauf abgegeben wird. Für eine intravenös applizierte Dosis beträgt die Bioverfügbarkeit  $f$  definitionsgemäß 100 Prozent.

Zur Bestimmung der absoluten Bioverfügbarkeit ist immer im intraindividuellen Vergleich eine i.v.-Gabe notwendig, auf die sich die pharmakokinetischen Daten nach oraler Gabe beziehen. Bei der Bestimmung der relativen Bioverfügbarkeit wird als Bezugsgröße meistens eine Lösung (Suspension) eingesetzt.

Dabei sollte nicht vergessen werden, dass der Begriff Bioverfügbarkeit sowohl die Geschwindigkeit als auch das Ausmaß der im Blut erscheinenden Arzneimittelkonzentration bzw. -menge beinhaltet. Aus dem Konzentrations-Zeit-Profil im Blut (Plasma, Serum) werden meistens die entsprechenden Kenngrößen (z.B.  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$ ,  $AUC$ ) gewonnen; auch über die Messung der kumulativen Urinausscheidung oder pharmakologischer Effekte sind Aussagen zur Bioverfügbarkeit möglich.

Studien zur Bestimmung der absoluten (Vergleichsstudie mit i.v.-Applikation notwendig) oder relativen (Vergleichsstudie mit Standard/Referenz-Substanz) Bioverfügbarkeit werden überwiegend nach einmaliger Applikation durchgeführt.



**Abb. 9** ■ Das Gesetz der korrespondierenden Flächen von Dost: Wird die gleiche Dosis eines Arzneimittels intravenös (Bolus-Injektion), oral (vollständige Bioverfügbarkeit vorausgesetzt) oder über eine Infusion dem Körper zugeführt, so sind die Flächen unter den jeweilig erhaltenen Konzentrations-Zeitkurven gleich.

Dies erlaubt nicht in jedem Fall eine Extrapolation zur klinischen Situation, bei der die Medikamente längerfristig eingesetzt werden. Bei Arzneimitteln mit hoher hepatischer Clearance ( $CL > 1000$  ml/min) kann der First-pass-Effekt unter Steady-state-Bedingungen z.T. abgesättigt werden, sodass eine nach einmaliger Gabe gemessene niedrige Bioverfügbarkeit unter klinisch relevanten Steady-state-Bedingungen ansteigt (z.B. beim Antiarrhythmikum Propafenon; Phenacetin).

Bioverfügbarkeitsstudien werden häufig im intraindividuellen Vergleich (Crossover-Design) durchgeführt, um die biologische Schwankungsbreite zu reduzieren und damit auch mit weniger Probanden bzw. Patienten auszukommen.

Die Bioverfügbarkeit  $f$  darf nicht mit dem absorbierten Anteil einer oralen Dosis ( $f_a$ ) verwechselt werden, da bei Vorliegen einer präsystemischen Elimination nur ein Teil der absorbierten Menge ( $f_{fp}$ ) biologisch (systemisch) zur Verfügung steht ( $f = f_a \cdot f_{fp}$ ).

Die absolute Bioverfügbarkeit berechnet sich als Quotient der »oralen« Daten (Plasma bzw. Urin) und der »intravenösen« Daten. Unter der Voraussetzung, dass die Flächen unter den Plasmaspiegelkurven direkt proportional der Dosis sind ( $AUC \sim \text{Dosis}$ ; lineare Pharmakokinetik), kann nach dem Gesetz der korrespondierenden Flächen nach Dost (siehe Abb. 9) durch Vergleich der Flächen unter den jeweiligen Plasmakonzentrationskurven ( $AUC$ ) der Faktor  $f$  in Prozent berechnet werden:

$$f = \frac{D_{i.v.} \cdot AUC_{p.o.}}{D_{p.o.} \cdot AUC_{i.v.}} \cdot 100 \quad (58)$$

wobei die Flächen (Integral  $Cdt$  von  $t(0)$  bis  $t = \infty$ ) meistens nach der Trapezregel berechnet werden (siehe S. 15).

**Tabelle 12 ■ Faktoren, welche die Bioverfügbarkeit verändern können**

Pharmazeutisch	Physiologisch
Partikelgröße, Ausgangsmaterial, Löslichkeitseigenschaften, Kristallform, Lösungsmittel, Formulierungshilfsstoffe, Herstellungsmethode	Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Zeitpunkt der Gabe, Magenentleerung, intestinale Motilität, Nahrungsmittel, Arzneimittel, Krankheiten, präsystemische Elimination

Durch Vergleich der über mindestens vier Halbwertszeiten gemessenen im Urin kumulativ ausgeschiedenen Arzneimittelmenge ergibt sich:

$$f = \frac{\text{im Urin ausgeschiedene Menge}_{p.o.}}{\text{im Urin ausgeschiedene Menge}_{i.v.}} \cdot 100 = \frac{Ae(\infty)_{p.o.}}{Ae(\infty)_{i.v.}} \cdot 100 \quad (59)$$

vorausgesetzt beide Dosen waren gleich.

Die Bestimmung der Bioverfügbarkeit ist deswegen so wichtig, weil sich in der Vergangenheit gezeigt hat, dass bei einigen Medikamenten (z.B. Digoxin, Phenytoin) trotz ausreichender Dosierung kein therapeutischer Effekt erzielt werden konnte. Als man dann methodisch in der Lage war, die Plasmakonzentrationen zu messen, stellte man fest, dass bei manchen Präparaten kaum Wirkstoff im Blut vorhanden war. Dies lag daran, dass von bestimmten galenischen Zubereitungen nur geringe Wirkstoffmengen absorbiert wurden. So schwanken z.B. die biologischen Verfügbarkeiten verschiedener im Handel befindlicher Digoxinpräparate zwischen 60 und 90 Prozent.

### Rechenbeispiel 13

In den Datensätzen von Beispiel 1 (S. 13; i.v.-Gabe) und 5 (S. 28; orale Gabe)

*wurde ein neues Medikament (500 mg) jeweils dem gleichen Patienten verabreicht. Berechnen Sie daraus direkt die absolute Bioverfügbarkeit.*

Die Bioverfügbarkeit wird vielfach in der Praxis für ein Medikament als einheitliche Größe empfunden, was sie de facto nicht ist. Schon beim Gesunden liegt eine hohe Variabilität von verschiedenen Größen vor (siehe Tab. 12), welche die Bioverfügbarkeit beeinflussen, z.B. die Magenentleerungsgeschwindigkeit, der Blutfluss im Gastrointestinaltrakt oder die Ausprägung eines First-pass-Effektes. Beim Kranken ist die Variabilität in noch höherem Maße vorhanden, z.B. weil das Verteilungsvolumen bei bestimmten Krankheiten verändert oder die Plasmaeiweißbindung gestört sein kann. Zu denken ist auch an Interaktionen mit Nahrungsmitteln und gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln. Die klinische Bedeutung der Bioverfügbarkeit ist ferner limitiert durch den nicht immer schlüssigen Zusammenhang zwischen Konzentration und Wirkung.

Nach oraler Gabe von High-clearance-Arzneimitteln kann bei Patienten mit Leberkrankheiten durch intra- und/oder extrahepatische Shunts ein beträchtlicher Anteil des Arzneimittels umgeleitet und dadurch einem Abbau in den Hepatozyten bei der ersten Leberpassage entzogen werden. Als Folge davon kann die orale Bioverfügbarkeit sehr stark zunehmen (um das drei- bis fünffache), wie dies z.B. für Labetalol, Lidocain oder Verapamil gezeigt werden konnte. Solche Arzneimittel stellen daher ein relativ großes Risiko bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion dar und müssen in ihrer oralen Dosierung entsprechend deutlich reduziert werden.

#### 4.4.3 ■ Bioäquivalenz

Um die Austauschbarkeit von wirkstoffgleichen Arzneimitteln zu gewährleisten muss im Rahmen von vergleichenden Bioverfügbarkeitsstudien Bioäquivalenz nachgewiesen werden. Danach werden zwei Arzneimittel, z.B. Erstanmelder-/Referenzpräparat und ein Generikum (Testpräparat), als bioäquivalent definiert, wenn sie pharmazeutisch äquivalent sind und wenn sie sich in ihrer Bioverfügbarkeit (Geschwindigkeit und Ausmaß) nach Verabreichung derselben Dosis so gleichen, dass sich im Hinblick auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Wesentlichen dieselben Wirkungen ergeben.

Von entscheidender Bedeutung für die Bioäquivalenzbetrachtung ist die Indikationsstellung: Ist z.B. eine protrahierte Wirkung erwünscht (z.B. Rheumamittel), so sollten effektive Konzentrationen im Blut möglichst über einen langen Zeitraum während eines Dosierungsintervalles gewährleistet sein (Ausnahme Nitropräparate!); legt man Wert auf einen schnellen Wirkungseintritt (z.B. Analgetika, Einschlafmittel), so müssen die Wirkspiegel rasch erreicht werden; bei Bewegungskrankheiten muss für eine relativ kurze Flugreise das Konzentrationszeitprofil des

Antiemetikums anders aussehen, als während einer langen Schiffsreise, bei der ein transdermales Freisetzungssystem vorteilhafter ist.

Um einigermaßen statistisch abgesicherte Aussagen zur Bioäquivalenz der geprüften Arzneimittel treffen zu können, müssen diese Cross-over-Studien mindestens an 12 (besser jedoch 16) Versuchsteilnehmern durchgeführt werden. Genauso wichtig wie eine ausreichende Probandenzahl ist die Gewinnung von genügend Messpunkten, um den Verlauf der Plasmakonzentration (oder pharmakologischen Effekte) genau beschreiben zu können.

Eine relativ neue Technik bei pharmakokinetischen Studien stellt die so genannte Stabile-Isotopen-Technik (SIT) dar, bei der gleichzeitig das unmarkierte Arzneimittel und das mit einem stabilen Isotop (z.B.  $^{13}\text{C}$ , Deuterium) markierte Medikament (z.B. das Standardpräparat) verabreicht werden. Durch die parallele Messung beider Substanzen (markiert vs unmarkiert) im identischen Versuchsansatz

**Tabelle 13 ■ Die wichtigsten CYP-Isoformen beim Menschen und ihre Bedeutung für den Arzneimittelstoffwechsel**

CYP-Isoform	Mengenmäßiges Vorkommen in der Leber in %	Anteil der metabolisierten Arzneimittel (Substrate) in %
CYP3A4	30	52
CYP2C	20	20
CYP1A2	13	11
CYP2E1	7	7,5
CYP2A6	4	1,2
CYP2D6	2	25
Andere CYPs	ca. 25 (nach Shimada et al., 1994)	2,5 (basierend auf ca. 170 charakterisierten Xenobiotika)

**Tabelle 14 ■ Arzneimittel und die an ihrem Abbau beteiligten Enzyme der Phase I**

Cyp-Isoform	Modellsubstrate
1A2	Coffein, Theophyllin, Clozapin, Phenacetin
2A6	Coumarin
2B6	Ifosfamid
CYP2C9	Diclofenac, Ibuprofen, Fluoxetin, Phenytoin, Tolbutamid
CYP2C19	Mephentoin, Omeprazol, Citalopram, Moclobemid, (Diazepam)
CYP2D6	Deprisoquin, Spartein, Dextrometorphan, Codein, Nortriptylin, Propafenon
CYP2E1	Chloroxazon, Paracetamol, Halothan, Enfluran
CYP3A4	Midazolam, Erythromycin, Lidocain, Cyclosporin, Tacrolimus, Terfenadin, Verapamil, (Diazepam)

kann die intraindividuelle Variabilität des konventionellen Cross-over-Versuchs eliminiert werden, und dadurch ist eine geringere Probandenzahl ausreichend. Mit SIT kann nur gearbeitet werden, wenn eine entsprechende Synthese und Analytik (Massenspektrometer) für die stabil markierte Substanz möglich sind. Trotz dieser aufwendig erscheinenden Voraussetzungen kann jedoch mit dieser Methodik kostengünstiger gearbeitet werden. Besonders für Substanzen mit hoher Clearance bzw. beträchtlichem hepatischem First-pass-Effekt (z.B. Calcium-Antagonisten,  $\beta$ -Blocker), deren Elimination hauptsächlich von der Leberdurchblutung abhängt, bringt die SIT-Methode entscheidende Vorteile, da die Tag-zu-Tag-Schwankungen der hepatischen Perfusion nicht mehr zum Tragen kommen.

#### 4.5 ■ Arzneimittelabbauende Enzymsysteme

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Enzymen charakterisiert, welche für die Phase-I- und -II-Reaktionen verantwortlich sind.

Durch Cytochrom P450 (CYP) wird unter Beteiligung von NADPH und einem Flavoprotein molekularer Sauerstoff aktiviert und ein Sauerstoffatom auf das Substrat (XH) übertragen, während das andere Sauerstoffatom zu  $H_2O$  reduziert wird:



Die verschiedenen P450-Enzyme stellen eine große (Super-)Familie dar. Die Genfamilie wird durch eine arabische Zahl (für den Arzneimittelstoffwechsel am Menschen sind die Familien 1 bis 4 verantwortlich), die Subfamilie durch einen Großbuchstaben (A bis E) und das jeweilige Familienmitglied durch eine arabische Zahl (1 bis 19) repräsentiert. Quantitativ und qualitativ kommt dabei dem so genannten CYP3A4 die größte Bedeutung zu (siehe Tab. 13). Beim CYP2D6 (ist bei etwa 25 Prozent aller Arzneimittel am Abbau beteiligt) und beim CYP2C19

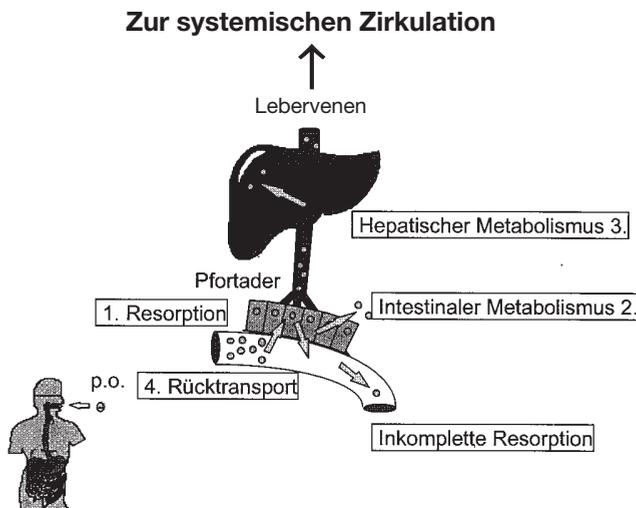
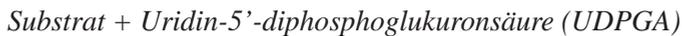
**Tabelle 15 ■ Beispiele von UGT-Isoformen mit ihren Substraten**

UGT-Isoform	Substrat	
	Endogen	Exogen
1A1	Bilirubin	Ethinylestradiol
1A4	Androstandiol	Amitriptylin, Imipramin
1A6		Paracetamol, Naphthol
1A9	Estron	Propofol
2B7	Androsteron	Morphin, Codein, Lorazepam, Valproinsäure
2B17	Androsteron, Testosteron	

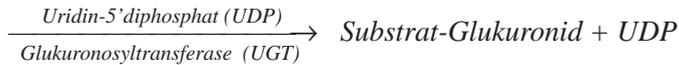
wurde ein so genannter genetischer Polymorphismus beobachtet, d.h. aufgrund verschiedener Mutationen gibt es so genannte defiziente Metabolisierer (siehe S. 105). Mit verschiedenen Modellsubstraten (siehe Tab. 14) können durch Experimente *in vitro* und durch Studien *in vivo* die entsprechenden Enzymaktivitäten individuell bestimmt werden.

Neben den Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenasen gibt es noch flavin-abhängige Monooxygenasen, die hauptsächlich in der Leber und Lunge vorkommen. Substrate können tertiäre und sekundäre Amine, Hydroxylamine, substituierte Hydrazine, Thiole, Disulfide oder Thioether sein. Die Monoaminoxidase (MAO) gehört ebenfalls zu den Flavoenzymen, welche hauptsächlich Amine abbaut. Peroxidasen (POD), Aldo-Ketoreduktasen, Carbonylreduktasen, Nitroreduktasen, Esterasen (Einteilung in Gruppen A bis C) und Hydrolasen stellen weitere Enzyme dar, die am Phase-I-Metabolismus von Xenobiotika (und endogenen Substraten) beteiligt sind.

Die wichtigste Phase-II-Reaktion stellt die Glukuronidierung dar, die nach folgendem allgemeinen Schema abläuft:



**Abb. 10** ■ Schematische Darstellung der sequentiellen Passageschritte, denen ein Arzneimittel nach oraler Applikation unterliegt, bevor es die systemische Zirkulation erreicht: 1. Ausmaß der Resorption aus dem Darmlumen in die Enterozyten, 2. Ausmaß des intestinalen Stoffwechsels in der Darmmukosa, 3. Ausmaß des hepatischen Stoffwechsels und 4. P-Glykoprotein-vermittelter Rücktransport (von basal nach apikal bzw. luminal) ins Darmlumen.



Man hat erkannt, dass auch die UGTs eine Gen-Superfamilie darstellen, bei denen es analog den CYPs Familien (arabische Zahl), Subfamilien (Großbuchstaben) und Familienmitglieder (arabische Zahl) gibt (z.B. UGT1A1, UGT2B4), die jedoch überlappende Substratspezifitäten besitzen. In Tabelle 15 sind einige Isoformen und Substrate aufgeführt.

Entsprechend dem Konjugationstyp können O-, N-, N-O-, S- und C-Glukuronide unterschieden werden. Die UGTs kommen subzellulär hauptsächlich im glatten endoplasmatischen Retikulum vor.

Weitere wichtige Konjugationsreaktionen, die jedoch überwiegend im Cytosol ablaufen, stellen die Sulfatierung (mehrere Isoformen von Sulfotransferasen), die Glutathionkopplung (Glutathion-S-Transferasen vom Typ  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\pi$  und  $\sigma$ ), die Acetylierung (N-Acetyltransferasen, NAT1 und NAT2), die Methylierung (Methyltransferasen) und die Konjugation mit Aminosäuren (N-Acyltransferasen) dar. Bei der NAT2 ist ein genetischer Polymorphismus klinisch relevant (so genannte langsame und schnelle Acetylierer; Substrate: INH, Hydralazin, Dapson, Sulfapyridin, Sulfamethazin). Aus konjugierten Verbindungen (bzw. Metaboliten) kann durch Hydrolyse wieder die Ausgangsverbindung entstehen, wofür manchmal auch der Ausdruck Phase-III-Reaktion benutzt wird. Für die hydrolytische Spaltung sind  $\beta$ -Glucuronidasen, Sulfatasen und  $\beta$ -Lyasen verantwortlich.

#### 4.6 ■ Stoffwechsel in der Darmmukosa

Dieser kann bei der oralen Applikation von Arzneimitteln eine wichtige Rolle für die Bioverfügbarkeit spielen. Nach erfolgter (vollständiger) Resorption stellt die Darmmukosa die erste Station für eine präsystemische Elimination dar, der eine »Barriere- bzw. Schutzfunktion« gegenüber schädlichen Xenobiotika zukommt (siehe Abb. 10). Wie in der Leber stellt auch hier CYP3A4 das wichtigste Enzym dar. Seine Expression ist am höchsten im Duodenum und nimmt zum distalen Ileum hin ab. Weiterhin besteht ein Konzentrationsgradient von der Kryptenregion zu den Villusspitzen (höchste Expression). Neben anderen CYPs (z.B. 1A1, 2C, 2D6, 3A5) konnten auch UGTs und Sulfotransferasen im Dünndarm nachgewiesen werden.

Der Beitrag der gastrointestinalen Extraktion ( $E_{GI}$ ) an der Bioverfügbarkeit kann unter bestimmten Voraussetzungen indirekt abgeschätzt werden, denn es gilt

$$f = f_a \cdot (1 - E_{GI}) \cdot (1 - E_H) \quad (60)$$

Aus einem Cross-over-Versuch (i.v., vs., p.o.) kann  $f$  direkt bestimmt werden (siehe S. 65). Der hepatische Extraktionsquotient  $E_H$  kann indirekt aus der Beziehung  $E_H = CL/Q_H$  abgeleitet werden, wobei  $CL$  aus dem i.v.-Versuch berechnet wird und für den Leberblutfluss  $Q_H$  ein Populationsmittelwert von 25,3 bzw. 19,3 ml/min und kg Körpergewicht für jüngere und ältere Probanden eingesetzt wird. Wenn  $f_a$  (absorbierter Anteil einer oralen Dosis) bekannt ist, lässt sich nun durch Umformen der obigen Gleichung die intestinale Metabolisierung berechnen:

$$E_{GI} = \frac{1-f}{f_a \cdot (1-E_H)} \quad (61)$$

Zu beachten ist, dass für  $CL$  die Blutclearance eingesetzt werden muss.

#### 4.7 ■ Enterohepatischer Kreislauf

Bei verschiedenen Substanzen wurde auch gefunden, dass ein bestimmter Prozentsatz einer Dosis über die Galle in den Darm ausgeschieden werden kann. Dies geschieht in unveränderter Form, als Metabolit oder meistens in glukuronidierter Form. Im Darm können durch Bakterien die Glukuronide gespalten werden, wobei für die freie Substanz eine Reabsorption möglich ist. Danach gelangt der Stoff abermals in die Leber, wo wieder eine Glukuronidierung stattfindet. Dieser enterohepatische Kreislauf kann zu einer Wirkungsverlängerung führen, und für Gallenwegserkrankungen wird man bevorzugt solche Medikamente nehmen, die gallenpflichtig sind. Umgekehrt kann man im Falle von Intoxikationen (z.B. Digitoxin) den über die Galle in den Darm ausgeschiedenen Teil der Dosis durch intraluminale Absorbentien (z.B. Colestyramin, Aktivkohle) abfangen.

Arzneimittel, die biliär ausgeschieden werden (aktiver, sättigungsfähiger Sekretionsprozess), besitzen eine Molekularmasse ( $M_r$ ) von über 500 Dalton und oft einen stark polaren Molekülteil. Diese Voraussetzungen werden u.a. auch dadurch geschaffen, dass die Substanzen mit Glukuronsäure gekoppelt werden, was die Polarität deutlich verbessert und die  $M_r$  um fast 200 Dalton erhöht.

#### 4.8 ■ Sonstige Eliminationsarten

Neben der renalen und hepatischen Elimination kommt der pulmonalen Elimination hauptsächlich für die Narkosegase eine große Bedeutung zu. Manche Chemotherapeutika wurden absichtlich so entwickelt, dass sie im Magen-Darm-Kanal nicht absorbiert werden, um dort einen lokalen Effekt auszuüben. Sie werden dann in unveränderter oder durch Bakterien in veränderter Form intestinal mit den Faeces ausgeschieden.

#### 4.9 ■ Kinetik von Metaboliten

Wie schon in den vorangegangenen Abschnitten erläutert, entstehen beim hepatischen Ab-/Umbau von Arzneimitteln Metaboliten, die teilweise noch biologisch wirksam sind (siehe Tab. 8). Manchmal können diese Stoffwechselprodukte auch zur Toxizität beitragen (z.B. Halothan, Glutethimid, INH, Lidocain) oder mit der Muttersubstanz bzw. anderen Arzneimitteln interferieren. Bei der kinetischen Betrachtungsweise von Metabolitenbildung und Elimination kommt es auf den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt an (langsamste Reaktion). Die Eliminationsgeschwindigkeit des Metaboliten kann durch seine eigene Bildung limitiert sein, d.h. sobald er gebildet wird, findet sofort die Elimination statt. In diesem Fall verläuft der Konzentrationsabfall beider Substanzen parallel und mit der gleichen  $t_{1/2}$ , wobei die Metabolitenspiegel unter denen des Medikamentes liegen (z.B. Tolbutamid  $\rightarrow$  Hydroxytolbutamid).

Ein Metabolit kann im Körper kumulieren, wenn seine Elimination den langsamsten Schritt darstellt. Nur dann wird der Konzentrationsabfall auch durch seine eigene  $t_{1/2}$  kontrolliert sein, und die Metabolitenkonzentrationen können die der Ausgangssubstanz übersteigen (z.B. Glutethimid  $\rightarrow$  4-Hydroxyglutethimid; Diazepam  $\rightarrow$  Desmethyl Diazepam). Die Flächen unter den jeweiligen Kurven verhalten sich entsprechend der Clearance von Metabolit ( $M$ ) bzw. Arzneimittel ( $A$ ).

Bezeichnet man mit  $f_m$  die Fraktion des Arzneimittels, die zu dem Metaboliten verstoffwechselt wird, so ergibt sich:

$$\frac{AUC_M}{AUC_A} = f_m \cdot \frac{CL_A}{CL_M} \quad (62)$$

Diese wichtige Beziehung ermöglicht (wenn  $f_m$  bekannt ist bzw.  $f_m = 1$ , wenn nur ein Metabolit gebildet wird) die Berechnung der Metabolitenclearance.

## 5 ■ Statistische Momente in der Pharmakokinetik

Die Technik und Analyse von statistischen Momenten werden schon lange in Chemie und chromatographischer Theorie angewendet. Diese Betrachtungsweise wurde auch in die Pharmakokinetik eingeführt, um komplexe pharmakokinetische Systeme zu charakterisieren. Deshalb soll im Folgenden kurz darauf eingegangen werden.

Die Bewegungen und Transporte der verschiedenen Arzneimittelmoleküle von ihrer Applikation bis zu ihrer endgültigen Ausscheidung ist ein stochastischer Prozess, der von statistischen Wahrscheinlichkeiten geprägt ist. Die individuellen Moleküle können und werden nicht alle zur gleichen Zeit verstoffwechselt oder ausgeschieden. Deshalb kann die Residenzzeit (Aufenthalts- bzw. Verweildauer) des Arzneimittels im Körper als eine Häufigkeitsverteilung mit einem Mittelwert und einer Varianz um diesen Mittelwert aufgefasst werden. Die Analyse dieser Verteilungsfunktion geschieht durch die Methode der statistischen Momente.

Der Konzentrations-Zeitverlauf eines Arzneimittels nach einmaliger Dosis umschließt eine Fläche unter der Kurve (*AUC*) und kann auch durch eine statistische Verteilungskurve beschrieben werden. Nach dieser Definition stellt *AUC* den nullten Moment und die mittlere Residenzzeit *MRT* den ersten Moment dieses Konzentrationsverlaufes dar. Zur Berechnung von *MRT* benötigt man neben der *AUC* (siehe S. 16, Gleichung (13)) noch die Fläche unter der ersten Moment-Kurve (*AUMC*), die als das Produkt der Zeit *t* und Plasmakonzentration *C* von *t* = 0 bis unendlich definiert ist:

$$AUMC = \int_0^{\infty} t \cdot C dt \quad (63)$$

Daraus ergibt sich

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC} \quad (64)$$

Diese *MRT* beschreibt modellunabhängig die mittlere Verweildauer eines intakten

Molekül- nummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>t<sub>i</sub></i> : Verweil- dauer in min	8	18	31	43	60	80	107	139	171	198

Arzneimittelmoleküls im Körper und schließt alle kinetischen Prozesse einschließlich der In-vivo-Freisetzung aus der galenischen Formulierung, Absorption, Verteilung und Elimination ein. Im angelsächsischen Schrifttum werden für die mittlere Verweildauer (»mean residence time« = MRT) häufig auch die Ausdrücke »turn-

over time«, »transit time« oder »sojourn time« verwendet. Nach Dost stellt der Kehrwert von  $k_{el}$  die Umsatzzeit dar ( $MRT = 1/k_{el}$ ), wenn sich die Pharmakokinetik nach dem offenen Ein-Kompartiment verhält.

In der Statistik setzt die Verwendung von »mittlere« (bzw. Mittelwert) eine Normalverteilung voraus. Bei linearer Kinetik liegt jedoch eine log-normale Verteilung vor. Theoretisch liegt der Mittelwert einer Stichprobenanzahl mit normal verteilter Kumulationskurve bei 50 Prozent und bei 63,2 Prozent für eine log-normal verteilte Kumulationskurve. Deshalb repräsentiert MRT die Zeit, innerhalb der 63,2 Prozent der applizierten Dosis eliminiert sind. Die Berechnung der MRT setzt eine lineare Kinetik voraus und eine Extrapolation der  $AUC$  bzw.  $AUMC$  vom letzten Messpunkt ( $C_n$ ) bis unendlich. Dabei ist für die korrekte Berechnung der Flächen die Wahl der richtigen Trapezregel (lineare bzw. logarithmische) für die verschiedenen Kurvenabschnitte ebenso wichtig wie die genaue Messung von  $C_n$  und die akkurate Berechnung der terminalen Geschwindigkeitskonstanten  $\lambda_z$ . Die Momentanalyse wird daher umso ungenauer, je größer der extrapolierte Flächenanteil ist und sie verlangt eine sehr große Mess- bzw. Rechengenauigkeit von  $C_n$  bzw.  $\lambda_z$ .

In Anlehnung an die von pharmakokinetischen Kompartimenten unabhängige Berechnung von  $CL$  (siehe S. 43, Gleichung (35)) kann auch das scheinbare Verteilungsvolumen  $V_{SS}$  modellunabhängig durch die Momentanalyse berechnet werden. Nach Benet und Galeazzi ist es für einen i.v.-Bolus definiert durch:

$$V_{SS} = \frac{\text{Dosis} \left[ \int_0^{\infty} t \cdot C dt \right]}{\left[ \int_0^{\infty} C dt \right]^2} = \frac{D \cdot AUMC}{AUC^2} = CL \cdot MRT \quad (65)$$

Bei einer Infusion über die Zeit  $T$  ergibt sich entsprechend:

$$V_{SS} = \frac{D \cdot AUMC}{AUC^2} - \frac{T \cdot D}{2 \cdot AUC} = CL(MRT - T/2) \quad (66)$$

*Zahlenmodell: 10 Arzneimittel-moleküle werden als ein i.v.-Bolus appliziert; die jeweilige Verweildauer im Organismus beträgt:*

*Nach 60 Minuten ist die Hälfte der »Dosis« (fünf Moleküle) eliminiert, d.h.  $t_{1/2} = 1 \text{ h}$  ( $k_{el} = 0,693 \text{ h}^{-1}$ ).*

*Die mittlere Verweilzeit aller Moleküle ist definiert als  $MRT = \sum t_i / 10 = 855 / 10$  und beträgt daher 85,5 Minuten.*

## 6 ■ Allgemeine Zwischenbemerkungen

Pharmakokinetische Daten aus Tierversuchen können dazu benutzt werden, um für klinische Studien der Phase I (Erstanwendung am Menschen) gewisse Voraussagen über die am Menschen anzuwendende sichere Dosierung zu ermöglichen. Der als **Allometrie** bezeichneten Technik liegt eine komplexe Beziehung zwischen dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche verschiedener Spezies einschließlich Mensch ( $X$  als unabhängige Variable) und einer pharmakokinetischen Größe (z.B.  $CL$ ) bzw. der Dosis als abhängiger Variable  $y$  zugrunde:

$$y = aX^b \quad (67)$$

$a$  und  $b$  stellen Konstanten (Parameter) dar, die empirisch bestimmt werden, wenn die entsprechenden kinetischen und physiologischen Daten von verschiedenen präklinisch untersuchten Spezies vorliegen.

Bei den klinischen Studien der Phase I (akute Gabe steigender Dosen) sollten bereits die ersten pharmakokinetischen Daten am Menschen gewonnen werden, damit man erkennt, was der Körper mit den neuen Pharmaka »anstellt«, d.h. man sollte etwas von der Pharmakokinetik wissen und verstehen.

Nachdem der Leser im ersten Teil dieser pharmakokinetischen Einführung mit den verschiedenen Begriffen und deren Bedeutung vertraut gemacht wurde, soll der zweite Teil der Vertiefung und Anwendung der pharmakokinetischen Prinzipien dienen sowie etwas speziellere Probleme behandeln.